Aus dem Zentralinstitut
für Anästhesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Kurzfristige Auswirkungen einer parenteral applizierten 10 %igen Fettemulsion auf Parameter des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels bei polytraumatisierten Patienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Harda Hedrich-Fischer, geb. Hedrich
aus Bonn

1983

UNIV.
LAUSANNE
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547619_0011

Aus dem Zentralinstitut
für Anästhesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Kurzfristige Auswirkungen einer parenteral applizierten 10 %igen Fettemulsion auf Parameter des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels bei polytraumatisierten Patienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Harda Hedrich-Fischer, geb. Hedrich
aus Bonn

1983

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Professor Dr. V. Hempel
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Heller

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. EINLEITUNG 1
1.1. Zur Indikation parenteraler Ernährung nach Trauma 1
1.1.1. Die Stoffwechselsituation nach Trauma 1
1.1.2. Die Bedeutung ausreichender Kalorien- und Stickstoffsubstitution 2
1.2. Die Anwendung von Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung 3
1.2.1. Möglichkeiten der Kaloriensubstitution beim traumatisierten Patienten 3
1.2.2. Fettemulsionen: Utilisation und Stickstoffbilanz 5
1.2.3. Zur Bedeutung der essentiellen Fettsäuren bei Polytrauma 6
1.2.4. Weitere vorteilhafte Eigenschaften bei Fettemulsionen 7
1.2.5. Nebenwirkungen und Kontraindikationen 8
1.3. Zum Verhalten der intravenös applizierten Fettemulsionen im menschlichen Organismus 11
1.3.1. Natürliche Chylomikronen und Fettemulsionspartikel 11
1.3.2. Aufnahme ins Gewebe, Verteilung und histologische Befunde 12
1.3.3. Kinetik 15
1.3.4. Metabolismus 16
1.3.5. Intra- und interindividuelle Unterschiede 18

2. FRAGESTELLUNG der vorliegenden Studie 19

3. METHODISCHER TEIL
3.1. Auswahl und wichtige Daten der Patienten 20
3.2. Technisches Vorgehen bei der Applikation der Fettemulsion und bei den Blutentnahmen ...20

3.3. Laborchemische Analysen 24
3.3.1. Glucose 24
3.3.2. Triglyceride 24
3.3.3. Freie (unveresterte) Fettsäuren 25
3.3.4. Ketonkörper: Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat . 25
3.3.5. Kohlenhydratmetaboliten: Lactat und Pyruvat .. 26
3.3.6. Cholesterin, gesamt und verestert 27
3.3.7. ß-Lipoproteine 27
3.3.8. Trübungsmessung 28
3.3.9. Statistische Auswertung 28

4. ERGEBNISSE UND DISKUSSION
4.1. Graphische Darstellung der Ergebnisse 29
4.1.1. Glucose 29
4.1.2. Triglyceride 31
4.1.3. Freie (unveresterte) Fettsäuren 35
4.1.4. Ketonkörper: Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat . 37
4.1.5. Kohlenhydratmetaboliten: Lactat und Pyruvat .. 39
4.1.6. Cholesterin, gesamt und verestert 42
4.1.7. ß-Lipoproteine 43
4.1.8. Trübungsmessung (relative Plasmatrübung) 44

4.2. Diskussion der Ergebnisse 45
4.2.1. Glucose 45
4.2.2. Triglyceride 46
4.2.3. Freie (unveresterte) Fettsäuren 48
4.2.4. Ketonkörper: Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat . 49
4.2.5. Kohlenhydratmetaboliten: Lactat und Pyruvat .. 51
4.2.6. Cholesterin, gesamt und verestert 52
4.2.7. ß-Lipoproteine 53
4.2.8. Trübungsmessung (relative Plasmatrübung) 53
4.2.9. Abschließende Bemerkung 53

5. ZUSAMMENFASSUNG 55

6. LITERATURVERZEICHNIS 56

1.EINLEITUNG

1.1. Zur Indikation parenteraler Ernährung bei traumatisierten Patienten

1.1.1.

Die Stoffwechselsituation eines Menschen nach Trauma "...entspricht dem Verhalten eines verwundeten Tieres in freier Wildbahn,das sich verkriecht,bis seine Wunden einigermaßen ausgeheilt sind " (SCHULTIS und BEISBARTH 1975). Die hormonelle Umstellung begünstigt die lebenswichtige Energieversorgung der Organe,die unter anderem durch Eiweißkatabolie erreicht wird.Dabei entstehen,anders als im Hungerstoffwechsel,sehr rasch große Proteinverluste (BÄSSLER et al.1979).Deren Auswirkungen sind für das Befinden und Überleben des Patienten besonders problematisch, da sich in der Folge erhöhte Infektgefährdung,Gerinnungsstörungen,mangelhafte Blutregeneration,verminderte Enzymsynthese,besonders im Darm, und Wundheilungsstörungen entwickeln können(SCHULTIS und BEISBARTH 1975).
In einzelnen lassen sich folgende Phasen des veränderten Stoffwechsels beobachten (EYRICH et al. 1978) :

1.Phase: (beginnt unmittelbar nach dem Trauma)
sympathikotone Aktivitätssteigerung:
Noradrenalin und Glucagon vermehrt,Hyperglykämie ohne insulinäre Gegenregulation.

2.Phase: (beginnt 1/2 bis 1 Stunde nach Trauma)
gesteigerte Sekretion der Nebenniere:
Adrenalin und Cortisol vermehrt.

3.Phase: sog. Postaggressionssyndrom
(beginnt 6-8 Stunden nach Trauma)
Überwiegen kataboler Hormone (Katecholamine, Corticoide,Schilddrüsenhormone) gegenüber anabolen Hormonen (Insulin,Somatotropes Hormon),mit verminderter zellulärer Glucoseaufnahme und verringerter Endoxidation der Glucose,Steigerung von

UNIV. LEIDEN MED.

Glycolyse und Lipolyse, später Gluconeogenese aus Amimosäuren und anderen Substraten.
Die gestörte Glucoseutilisation ist 5 bis 10 tage lang zu beobachten,bessert sich dann und ist in der dritten Woche fast völlig normalisiert (HAIDER et al.1975).

1.1.2.
Man kann davon ausgehen,daß "bei totalem Fasten keine optimalen Voraussetzungen ... für die rasche und komplikationsfreie Wiederherstellung des Gesundheitszustandes vorliegen" (FÖRSTER 1978) und insbesondere bei "...Polytraumatisierten ... häufig überhaupt keine Alternative zur kompletten parenteralen Ernährung über längere Zeiträume (besteht) " (FÖRSTER 1978).Das Ziel der parenteralen Ernährung sind der Ausgleich der Energie- und Nährstoffbilanz (ECKART 1975) und die Erhaltung des funktionellen Proteinbestandes (FÖRSTER 1978).
Experimentelle Studien zeigen den Nutzen einer geeigneten parenteralen Ernährung auf Gewicht, Proteinregeneration und Wundheilung (STEIGER et al. 1973, DALY et al. 1974).Dabei ist nicht die Kalorienzufuhr, sondern die richtige Zusammensetzung der Nahrungsstoffe ausschlaggebend (ebd.).
Heute wird die kontinuierlich Dauerinfusion von Energieträgern zusammen mit Aminosäuren allgemein empfohlen (FÖRSTER 1978).

1.2. Die Anwendung von Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung

1.2.1.

Ein großer Fortschritt zur bedarfsdeckenden parenteralen Ernährung bestand in der Einführung des zentralen Venenkatheters und damit der Möglichkeit zur Applikation hochprozentiger hypertoner Kohlenhydratlösungen weitgehend ohne Gefahr der Venenwandschädigung. Damit wurden aber nicht alle Probleme der parenteralen Ernährung gelöst. Insbesonders besteht das Risiko der Infektion und Sepsis durch den Katheter, nach BURKE und Mitarbeitern (1979) auch die Möglichkeit der "overnutrition".

Bei schwerverletzten Patienten mit Streßsyndrom verlangt die Stoffwechselsituation mit Glucoseverwertungsstörung eine besonders sorgfältige Handhabung der Kohlenhydratlösungen als Kalorienträger.

In letzter Zeit werden verschiedene Möglichkeiten der Kaloriensubstitution diskutiert:

1. Einsatz von hochprozentigen Glucoselösungen mit hohen Insulindosen.

Bei Patienten mit kataboler Stoffwechsellage werden durch das Insulin Blutzuckerspiegel (DUDRICK et al.1972, HAIDER et al.1975, BURKE et al.1979) und Urinzuckerausscheidung (DUDRICK et al.1972, HAIDER et al.1975) gesenkt. Die Glucoseoxidation ist jedoch nicht verbessert (BURKE et al. 1979). WOOLFSON und Mitarbeiter (1979) konnten unter einem solchen Ernährungsregime einen verminderten Proteinabbau feststellen. Die Untersuchungen von BURKE und Mitarbeitern (1979) geben darüberhinaus Hinweise für eine direkte Steigerung der Proteinsythese, die aber nach Meinung der Autoren wahrscheinlich auf jüngere Patienten mit entsprechend höherer Insulinsensitivität beschränkt ist.

Zu berücksichtigen sind bei diesem Ernährungsregime vor allem die Gefahren von Hypo- und Hyperglykämien und das mögliche Auftreten eines hyperosmolaren, nichtketotischen hyperglykämischen Komas infolge Glucosurie (DUDRICK et al. 1972, AHNEFELD et al.1975, GEMPEL et al.1981).

Insgesamt ist der massive Einsatz von Insulin beim traumatisierten Patienten noch umstritten,er wird von EYRICH et al.(1978) wegen der bereits erhöhten Insulinspiegel für "unlogisch" gehalten und von SCHULTIS und BEISBARTH (1975) wegen möglicher Lipolysehemmung und daraus resultierendem Energiesubstratmangel abgelehnt.Neuere Untersuchungen machen allerdings eine antilipolytische Wirkung des Insulins im posttraumatischen Stoffwechsel eher unwahrscheinlich (CARPENTIER et al.1979 b).

II.Applikation von Kohlenhydratmischlösungen.

Die Lösungen enthalten üblicherweise Fructose,Glucose und Xylit in einem Verhältnis von 2:1:1 oder 2:2:1 oder 1:1:1 (FÖRSTER 1978,ECKART 1975).Die Vorteile dieser Mischlösungen gegenüber reiner Glucoseapplikation bestehen in geringeren renalen Verlusten und weitgehend normaler Blutglucosekonzentration (BICKEL und HALMÁGYI 1975,FÖRSTER 1978). Die Verwertung nach der Aufnahme in die Leber ist zwar nicht Insulin-unabhängig (HEUCKENKAMP 1978),aber offensichtlich besser,da die Glucose aus Nicht-Glucose-Kohlenhydraten protrahiert entsteht (AHNEFELD et al.1975).Eine exogene Insulinzufuhr ist in der Regel nicht erforderlich (AHNEFELD et al.1975), und die endogene Insulinsekretion im Vergleich zu isokalorischer Glucoseapplikation gering (FÖRSTER 1978). Allerdings gibt es bei polytraumatisierten Patienten immer wieder unvorhersehbare Ausnahmen mit erheblicher Glucosetoleranzstörung,die auch auf Kohlenhydratmischlösungen mit starkem Anstieg der Glucosekonzentration im Serum reagieren (BICKEL und HALMÁGYI 1975).

ECKART et al.(1977) empfehlen nach größeren chirurgischen Eingriffen und schwerem Trauma zunächst die Applikation von Kohlenhydratmischlösungen bis zum Abklingen der Glucoseverwertungsstörung, anschließend den Ersatz durch Glucose, da im sich normalisierenden Stoffwechsel die Verwertung der Glucose besser ist als die der Glucose-Ersatzstoffe.

III.Applikation eines Teils der Kalorien in Form von Fettemulsionen.

Ein einseitiges Kalorienangebot mit Kohlenhydraten kann heute durch den Ersatz eines Teils derselben in Form von

Fettemulsionen vermieden werden.Gerade bei Patienten mit Trauma scheint ein fetthaltiges Ernährungsregime Vorteile zu bieten: seltenere Glucoseentgleisungen (EYRICH et al.1978, HEMPEL et al.1981),geringere Kohlenhydratverluste im Urin und geringerer Insulinbedarf (EYRICH et al.1978).

1.2.2.
Als Kalorienträger können Fettemulsionen nur eingesetzt werden,wenn 1.) ihre Utilisation und 2.) ein positiver Einfluß auf den Erhalt des Proteinbestandes bei den Patienten gewährleistet ist.
ad 1.) KINSELL et al.(1965) und ECKART (1973/74) fanden bei Applikation von C^{14}-markierten Triglyceriden,daß etwa 30% des infundierten Fettes innerhalb von 24 Stunden vollständig verbrannt werden und als $C^{14}O_2$ in der Ausatemluft erscheinen.
ad 2.) Die Wirkung auf den Proteinbestand wird derzeit meist an Untersuchungen der Stickstoffbilanz demonstriert.
Die Ergebnisse sind zum Teil widersprüchlich und lassen sich folgendermaßen zusammenfassen :
Intravenöse Ernährung unter Einschluß von Fettemulsionen kann zu durchweg oder überwiegend positiven (YEO et al.1973 ZOHRAB et al.1973, WILMORE et al.1973, JEEJEEBHOY et al. 1973, JEEJEEBHOY et al.1976) aber auch überwiegend negativen (BEISBARTH et al.1973,BROST und HALMÁGYI 1974) Stickstoffbilanzen führen.Die Wirkung der Fette auf die Stickstoffbilanz ist abhängig von der gleichzeitigen Applikation von Kohlenhydraten und Aminosäuren (VOSS und SCHNELL 1970,ECKART 1975, ZUMTOBEL 1974 ,HELLER 1977).Zu beachten ist auch der Anteil des Fettes an den Gesamtkalorien und die Zusammensetzung des untersuchten Krankengutes.Internistische unterernährte Patienten zeigen bei einem sehr hohen Fettanteil von 83% der proteinfreien Kalorien positive Bilanzen (JEEJEEBHOY et al.1976).BEISBARTH et al. (1973) halten bei chirurgischen Patienten 35-40% Fett in der frühen postoperativen Phase für überhöht und fanden erst bei Reduktion auf 15% teilweise positive Bilanzen (cbd.).BROST und HALMÁGYI (1974) erhielten bei traumati-

sierten Patienten bei einem Fettanteil von 14-18% und einer Erhöhung der Gesamtkalorien über 160% des Grundumsatzes ebenfalls teilweise positive Bilanzen.Dagegen reagieren Verbrennungspatienten, die bekanntlich einen sehr hohen kalorischen Bedarf haben, auf einen höheren Fettanteil von 38% der Gesamtkalorien mit überwiegend positiven Bilanzen (WILMORE et al. 1973).Die individuell unterschiedliche Wirkung bei chirurgischem Krankengut hängt auch vom praeoperativen Ernährungszustand ab (ZUMTOBEL 1974).
Im Hinblick auf polytraumatisierte Patienten ist zu berücksichtigen,daß es häufig trotz vollständiger parenteraler Ernährung nicht gelingt, die negativen Stickstoffbilanzen auszugleichen (TEMPEL et al.1977 ,ECKART et al.1977).

1.2.3.
In letzter Zeit wurde das Augenmerk insbesondere auf den hohen Gehalt an essentiellen Fettsäuren in den heute üblichen Fettemulsionen aus Sojabohnenöl gelenkt.Bei traumatisierten Patienten ist ein Abfall der essentiellen Linolsäure in den Gesamtlipoiden (TROLL und RITTMEYER 1973/74) und in den verschiedenen Plasmalipidfraktionen innerhalb von 3-5 Tagen nachweisbar (ECKART et al.1977 ,TEMPEL et al. 1977 ,WOLFRAM et al.1980).
Biologische Bedeutung haben die Linolsäure und deren Produkt Arachidonsäure als Bestandteile von Zellmembranen und Vorläufer von Prostaglandinen, Thromboxan und Prostacyclinen (WOLFRAM et al.1980).Ein klinisch manifester Mangel an essentiellen Fettsäuren ist zwar sehr selten (ECKART et al. 1977),wurde aber unter langfristiger parenteraler Ernährung auch bei Erwachsenen beschrieben als "skin rash" oder "cracking and flaking skin" (COLLINS et al.1971, JEEJEEBHOY et al.1973, PRESS et al.1974).
Die pathophysiologische Bedeutung des Linolsäureabfalls nach schwerem Trauma und die Notwendigkeit der exogenen Zufuhr ist noch nicht geklärt (vgl.ECKART et al.1977, TEMPEL et al.1977 ,GRÜNERT et al.1976,GRÜNERT 1976).Zu berücksichtigen sind die endogenen Vorräte, die bei 500 bis 1000 Gramm liegen dürften (WOLFRAM 1974, OLBERMANN et al.1976).

Andrerseits manifestiert sich der Linolsäureabfall nicht nur im Serum, sondern auch intrazellulär. Ausdruck dafür ist das posttraumatische Auftreten der Eikosatriensäure im Serum (WILMORE et al.1973 ,TROLL und RITTMEYER 1973/74 , ECKART et al.1977 ,WOLFRAM et al.1977, WOLFRAM et al.1980). Diese ist normalerweise nicht im Serum vorhanden und wird dann aus Ölsäure synthetisiert, wenn die kompetitive Hemmung durch Linolsäure entfällt (zitiert nach COLLINS et al.1971). Nimmt man aus diesem Grund einen nicht gedeckten Bedarf an, so ist die Höhe der notwendigen exogenen Substitution zu ermitteln. Bei polytraumatisierten Patienten führt eine Dosierung von mehr als 50 Gramm Linolsäure pro Tag zur Normalisierung der Linolsäurewerte in den Lipidfraktionen des Serums (WOLFRAM et al.1980). Bei einem Anteil von mehr als 50% Linolsäure in Sojabohnenöl (ECKART 1975) entspricht dies der Anwendung von 500 ml 20%-iger Fettemulsion pro Tag. Dagegen liegen die Angaben für internistische Langzeitpatienten erheblich niedriger (COLLINS et al.1971 :7,5 bis 22,5g ,JEEJEEBHOY et al.1973 etwa 25g ,PRESS et al.1974 : 2 bis 3mg/kg KG/Tag bei perkutaner Applikation).

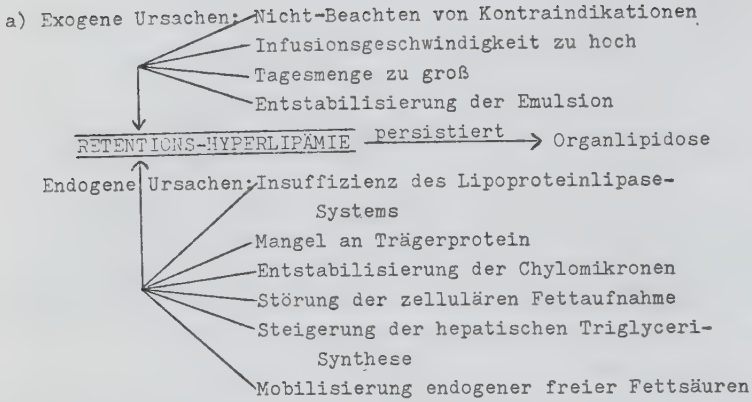
1.2.4.

Die Zufuhr von Fetten bei vollständiger parenteraler Ernährung ist prinzipiell ernährungsphysiologisch sinnvoll, um eine Einseitigkeit in der Ernährung zu vermeiden. Beim Gesunden und unter oraler Aufnahme ist ein Fettanteil von 30-35% wünschenswert (BÄSSLER et al.1979).
Bei langfristiger fettfreier parenteraler Ernährung wurde die Entwicklung einer Fettleber beschrieben, die unter Fettapplikation reversibel war (JEEJEEBHOY et al.1973). Nach THALER (1978) kann ein Fettanteil von 5% und mehr die Bildung von Fettsäuren aus Zucker hemmen und auf 0.5-2.0 % reduzieren.
Die weitgehende Isoosmolarität der Fettemulsionen (208 mosmol/l bei 10%-iger ,330 mosmol/l bei 20%-iger Emulsion gegenüber 290 mosmol/l des Plasmas ,nach SAILER 1981) ermöglicht eine periphere Applikation ohne Venenwandschädigung (YEO et al.1973, WILMORE et al.1973, ECKART 1975 ,

BELIN et al.1976, JEEJEEBHOY et al.1976, PAUST et al.1981, SAILER 1981).Dieser Vorteil ist allerdings bei Patienten unter intensivmedizinischer Überwachung von untergeordneter Bedeutung.Außerdem entfällt dadurch das Risiko der osmotischen Diuresesteigerung,das bei Kohlenhydratapplikation doch erheblich sein kann (vgl.1.2.1.). Die Verluste über Galle, Gastrointestinaltrakt und Niere sind - trotz teilweise widersprüchlicher Ergebnisse - als gering einzuschätzen (THOMPSON 1974).
Zu beachten ist auch die hohe kalorische Dichte der Fettemulsionen, die bei kreislaufgefährdeten (HÄRICH 1978) und nierengeschädigten (KULT 1981) Patienten vorteilhaft sein kann.

1.2.5.
Der Einsatz der heutigen Sojabohnenölemulsionen hat eine Reihe der früher gefürchteten Nebenwirkungen unter Applikation von Baumwollsaatöl entschärft. HUTH et al.(1967) hatten im Tierversuch unter hochdosierter Gabe eines Baumwollsaatölpräparates in Kombination mit Endotoxingabe eine Verbrauchskoagulopathie mit Blockade des reticuloendothelialen Systems erzeugt. Spätere Versuche derselben Arbeitsgruppe ergaben geringere Gerinnungsveränderungen bei Applikation von Sojabohnenöl (HUTH und HASENKNOPF 1970). Unter klinischen Bedingungen konnte dagegen keine Erhöhung der Blutungsbereitschaft unter langdauernder intravenöser Anwendung festgestellt werden (HALMÁGYI 1970 ,KLEINBERGER 1981 ,KULT 1981).Auch wiederholte Stoßinfusionen führten nicht zur Beeinträchtigung der Phagocytosefunktion (LEMPERLE und REICHELT 1973).
GREENE et al. (1976) beobachteten eine Beeinträchtigung der pulmonalen Diffusionskapazität und eine verminderte Sauerstoffsättigung bei einem Teil ihrer Patienten nach Applikation von Fettemulsionen. Als Ursache nahmen sie eine Veränderung der Erythrocytenoberfläche an mit erschwerter Diffusion von Sauerstoff, entweder durch einen Fettmantel oder eine Veränderung der Erythrocytenmembran. Klinische Symptome wurden dabei nicht beobachtet.

HÄRICH (1978) konnte keine klinisch faßbare Beeinträchtigung der Lungenperfusion feststellen.
Der Zusammenhang von Fettinfusion und Fettembolie wurde vor einiger Zeit diskutiert. Vergleichende Studien ergaben, daß bei Sojabohnenölpräparaten in klinischer Dosierung von 50 - 100 Gramm Fett über 8 Stunden (ausnahmsweise auch 4-5 Stunden) keine Gefahr der Fettembolie besteht - zumindest bei stoffwechselgesunden Patienten (HUPE 1968). Fallberichte von Schwerkranken lassen allerdings vermuten,daß die verträgliche Tagesmenge eine individuelle Größe ist und durchaus Mengen von 50 Gramm pro Tag über 34 Tage mit einem Überladungssyndrom mit Fettembolie und Lipidspeicherung in den Organen einhergehen können (FÖDISCH et al.1972). Auch nach langer klinischer Verträglichkeit von über drei Monaten kann ein Überladungssyndrom auftreten (BELIN et al. 1976). Die Ursachen sind vielfältig und sowohl endogener wie exogener Art (Abb.1,S.10).
Beim Auftreten von Krämpfen,Lähmungen und Hämorrhagien nach Fettinfusion ist eine iatrogene Verursachung in Betracht zu ziehen (JELLINEK 1976),wobei wohl selten ein solcher Zusammenhang mit Sicherheit angenommen oder verworfen werden kann. In jedem Fall ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten vonnöten (BELIN et al. 1976). Die Kontrolle der Plasmalipide ist dabei " einfachstes Hilfsmittel zur Vorbeugung und Erkennung solcher Therapieschäden"(FÖDISCH et al.1972).Über die Höhe der unschädlichen Triglyceridkonzentration herrscht keine einheitliche Meinung. HALLBERG (1977) hält eine Hyperlipidämie (außer bei Mangel an Lipoproteinlipase und Hyperlipidämie Typ I) nicht für eine Kontraindikation zur parenteralen Fettgabe. HELLER (1974) geht davon aus, daß 1000-1200 mg% an Triglyceriden im Blut im Prinzip der postprandialen Hyperlipämie entspricht.FÖRSTER (1978) hält in anderem Zusammenhang eine Hypertriglyceridämie von 300-400 mg pro 100 ml nicht für bedenklich,er warnt aber vor dem Auftreten einer Hypotriglyceridämie in der parenteralen Ernährung.



b) Retentionshyperlipämie + Organlipidose (pathologisch-anatomisch) = Klinisch Überladungssyndrom : Fieber, Leuko- und Thrombopenie, Blutungsneigung, Hepato-Splenomegalie, Ikterus, Herz-Kreislauf-Überlastung

Abb.1 :Mögliche Einflüsse bei der Entstehung des klinischen Überladungssyndroms. a) Einflüsse auf Retentionshyperlipämie,Möglichkeit der Entwicklung einer Organlipidose b) pathologisch-anatomische Befunde und klinisches Korrelat (modifiziert nach FÖDISCH et al.1972).

Nachdem inzwischen auch gute Erfahrungen mit Fettemulsionen bei Leberkranken (ZUMTOBEL 1977 , RÖSSNER et al.1979, KLEINBERGER et al.1981),Nierenkranken (KULT 1981) und bei Patienten mit chronischer Pankreatitis(ZUMTOBEL 1974) vor-

liegen,bleiben - eine sorgfältige und regelmäßige Überwachung der Patienten vorausgesetzt - nur noch wenige Kontraindikationen für Fettemulsionen (nach BEISBARTH und SCHULTIS 1976) :

- frühe postoperative Phase
- Hyperlipämie, Klärinsuffizienz, schwere Gerinnungsstörung,Schock, akute Pankreatitis,schwerer Leberschaden.

Bei schwerstem Postaggressionssyndrom (z.B. Verbrennungen) halten sie die Applikation von Fettemulsionen gegebenenfalls durchaus für indiziert, ebenso nach Abklingen des Postaggressionssyndroms nach Operation oder Trauma.Während eines leichten oder mittelschweren Postaggressionssyndroms besteht ihrer Ansicht nach keine Indikation zur parenteralen Fettgabe (BEISBARTH und SCHULTIS 1976).
Das Abwägen möglicher Risiken parenteraler Fettgabe muß immer gesehen werden vor dem Hintergrund der Gefahren anderer Infusionsregimes :"Entgleisungen des Kohlenhydratstoffwechsels sind sicherlich als mindestens so komplikationsträchtig anzusehen wie gelegentliche Fettablagerungen in gewissen Organen oder eine generell insuffiziente Energiezufuhr " (EYRICH et al.1978).

1.3. Zum Verhalten der intravenös applizierten Fettemulsion im menschlichen Organismus

1.3.1.

Die heutigen Fettemulsionen werden vom menschlichen Organismus im wesentlichen wie natürliche Chylomikronen behandelt (HALLBERG 1965 d, SCHOLLER 1973, THOMPSON 1974). Elektronenmikroskopisch gleichen sie sich weitgehend in Größe und Aussehen (THOMPSON 1974).Unterschiede bestehen biochemisch im Proteinanteil, der bei den Chylomikronen 0.5-2.5% beträgt (SABESIN et al.1980),während die Fettemulsionen proteinfrei sind (THOMPSON 1974, FÖRSTER 1981). Bei der zellulären Aufnahme wird ein Teil der künstlichen Fettpartikel durch die Reticulumzellen, insbesondere der Leber und Milz, phagozytiert (ZUMTOBEL 1977),wogegen na-

türliche Chylomikronen auf keinen Fall vom Reticulo-endothelialen System aufgenommen werden (FÖRSTER 1981).

1.3.2.

Natürliche Chylomikronen werden ungespalten aufgenommen von Leber, Lunge und Milz, während in anderen Organen bei der Aufnahme in die Zellen eine Spaltung erfolgt (LANG 1979).Die Beteiligung dieser beiden Mechanismen bei der Elimination von Fettemulsionen ist naheliegend und wird durch verschiedene Studien bestätigt :
Nach der intravenösen Applikation passiert die Fettemulsion die Lunge. GIGON et al.(1966) haben an Biopsien während Thorakotomie an 5 Patienten den Verbleib der Fettemulsion verfolgt und folgenden Weg beschrieben (Abb.2) :
Die menschliche Lunge ist also an der Aufnahme künstlicher Fettpartikel beteiligt. Über das Ausmaß konnten die Autoren keine Aussage machen. Anhaltspunkte für das Verhalten im großen Kreislauf gaben Untersuchungen der Interkostalmuskulatur in dieser Studie, in welchen die Fettpartikel dasselbe Verhalten zeigten wie in den Lungenexcisaten.
Die wichtige Rolle des Skelettmuskels bei der Aufnahme exogener Triglyceride betonte RÖSSNER (1974).Die Ergebnisse seiner Arbeitsgruppe beruhen auf Unterschieden in der Trübung des arteriellen und venösen Blutes während kontinuierlicher Fettinfusion bei Freiwilligen und chirurgischen Patienten. Berechnungen unter Berücksichtigung der Durchblutung ergaben den Anteil der Aufnahme des exogenen Fettes für die Skelettmuskulatur von 47%, Myocard 14% , Bauchorgane (außer Leber) 25%, subcutanes Gewebe 13% . Die Aufnahme durch die Lunge wurde offensichtlich nicht untersucht.In der Leber wurde keine Nettoaufnahme beobachtet.
Die genannten Organe und Gewebe mit hoher Aufnahme sind vorwiegender Sitz der Lipoproteinlipase (LANG 1979 :Herz und andere Organe, SABESIN et al.1980 :insbesondere Fettgewebe,Skelettmuskel,Lunge).Sie ist lokalisiert im Kapillarendothel und katalysiert unter physiologischen Ernährungsbedingungen die Hydrolyse von Triglyceriden aus

Stadium	I	II	III
Fettpartikel vorwiegend in	Lumen	Endothel	nur noch vereinzelt, histologisches Bild entspricht dem Zustand vor der Infusion
daneben in	Endothel	Alveolarepithel, Granulozyten	
Zeitpunkt nach Fettinfusion	wenige Minuten	etwa 30 Minuten	einige Stunden

Abb.2 : Ergebnisse histologischer Untersuchungen von menschlichen Lungenbiopsien nach intravenöser Applikation einer Fettemulsion. Die Zeitliche Abhängigkeit des histologischen Bildes wird durch Stadieneinteilung verdeutlicht (nach GIGON et al.1966).

Chylomikronen und bestimmten Lipoproteinen (SABESIN et al. 1980).Die Spaltung und die Aufnahme in die Zelle sind dabei miteinander gekoppelt (LANG 1979).
Unter gewissen Bedingungen, insbesondere der Applikation von Heparin,wird das Enzym ins Blut abgegeben - normalerweise ist die Aktivität dort sehr gering (THOMPSON 1974) - und erscheint dann als Teil der "Post-Heparin-lipolytischen Aktivität" im Plasma (KARLSON et al.1978).Den Hauptteil dieser Aktivität liefert eine Triglyceridlipase der Leber (KARLSON et al.1978),die an anderer Stelle als zellgebunden beschrieben wird (SABESIN et al.1980),und deren katalytische Funktion erst beim fortgeschrittenen Abbau der Lipoproteine eine Rolle spielt (KARLSON et al. 1978, SABESIN et al.1980).
Nach diesen Betrachtungen sind die Ergebnisse RÖSSNERs interpretierbar als Aufnahme von Fettsäuren aus den künstlichen Fettpartikeln nach zellgebundener hydrolytischer Spaltung und daraus resultierender verminderter lipämischer Trübung nach der Perfusion.
In Ergänzung zu RÖSSNERs Ergebnissen sind histologische Untersuchungen der Leber nach Fettinfusion zu betrachten. Ort und Art der Aufnahme werden unterschiedlich beschrieben.SCHOLLER (1973) fand bei 13 Patienten 20 Minuten nach Applikation von 50 Gramm Fett zweier verschiedener Sojabohnenölpräparate keine bzw. Spuren von Fettspeicherung in den Sternzellen der Leber.Seiner Meinung nach steht die Pinocytose durch die Hepatocyten bei der Eliminierung von Fettemulsionsteilchen im Vordergrund, die allerdings durch die Teilchengröße begrenzt wird. Der Grenzwert entspricht der Größe der Chylomikronen (100 bis 1000 nm nach KARLSON et al. 1978),aber auch der der heutigen Fettemulsionsteilchen (0.1 bis 0.8u Durchmesser nach THOMPSON 1974). Teilchen, die größer sind als 1um im Durchmesser, werden bevorzugt von den Kupffer-schen Sternzellen aufgenommen (SCHOLLER 1973, FRICKER et al. 1967).
Neben der Größe der Partikel ist die chemische Zusammensetzung von Bedeutung. So fand SCHOLLER(1973),daß Baumwollsaatöl im Gegensatz zu dem heute üblichen Sojabohnenöl

zur Fettspeicherung in allen Sternzellen führte.LEMPERLE und REICHELT (1973) gehen davon aus, daß sich "künstliche Fettemulsionen .. von den Chylomikronen durch ihre andersgeartete Oberflächenspannung (unterscheiden), die sie vom Körper als fremd erkennen und durch die RE-Zellen phagozytieren läßt ". Allerdings basiert diese Aussage auf Untersuchungen, die vor der Entwicklung von Sojabohnenölemulsionen gemacht wurden.Bei dem von ihnen entwickelten "Lipofundin^{R}-Clearance-Test" wird die Fettemulsion in hoher Dosierung appliziert,die an sich schon die beobachtete Aufnahme im Reticulo-endothelialen System erklärt (FÖRSTER 1981).
Bei langfristiger Applikation von 50g Fett/Tag über drei bzw. fünf Monate fanden JEEJEEBHOY et al. (1973) keine Verfettung der Leber. ZUMTOBEL (1977) beobachtete nach Infusionsserien von 10 bis 20 Fettemulsionen ebenfalls keine auffälligen Fetteinlagerungen. Van HAELST und SENGERS (1976) beschrieben einen Autopsiebefund nach 12-tägiger Fettapplikation :freie Fettropfen in den Sinusoiden, Lipophagolysosomen in den Kupffer-Zellen und normale Hepatocyten mit extrem seltenen Lipidtropfen. Du TOIT et al.(1978) berichten über einen Biopsiebefund nach vierwöchiger Fettapplikation mit erheblicher Fettspeicherung in den Kupfferschen Sternzellen und elektronenmikroskopischen Veränderungen der Hepatocyten.
Nach ECKART (1975) sind solche widersprüchlichen Ergebnisse "möglicherweise eine Folge des unterschiedlichen Untersuchungszeitpunktes".
Daneben findet man nach langfristiger Fettapplikation sogenannte "braune Fettablagerungen" oder "Fettpigmente" in den Kupfferschen Sternzellen, deren Bedeutung bisher unklar ist (MENG et al.1970, HUTH und SCHMAL 1977 , ZUMTOBEL 1977).

1.3.3.
Detaillierte Untersuchungen zur Kinetik parenteral verabreichter Sojabohnenölemulsionen unternahm HALLBERG (1965 a,b,c). Seine Daten zur Eliminationskinetik bezie-

hen sich auf die exogenen Fettpartikel, die er mit Hilfe des Dichtegradienten als "top fraction" von den endogenen Triglyceriden ("middle" und "bottom fraction") trennte , eine Methode, die später als "a very tedious procedure" bezeichnet wurde (RÖSSNER 1974) .Bei konstanter Infusionstechnik zeigte sich, daß es bei hoher Konzentration des infundierten Fettes eine Sättigungskinetik mit maximaler Eliminationskapazität gibt, wobei eine konstante Menge an Triglyceriden aus dem Blutstrom verschwindet (Kinetik nullter Ordnung).Beim Gesunden entspricht dies 3-4g Triglyceride /kgKG/24 Stunden (HALLBERG 1977).Unterhalb einer "kritischen Konzentration" besteht ein exponentieller Abfall; die eliminierte Menge ist abhängig von der Konzentration (Kinetik erster Ordnung) (HALLBERG 1965a).Die Halbwertszeit der exogenen Triglyceride im Blut lag nach einmaliger Injektion zwischen 9 und 19 Minuten (HALLBERG 1965b).
Die Betrachtungen der endogenen Triglyceridfraktionen lieferten Hinweise für eine Rezirkulation, die nach Passage eines postulierten Pools mit zeitlicher Verzögerung erfolgt (HALLBERG 1965b).
Vergleichbare Ergebnisse zur Rezirkulation erhielten KINSELL et al.(1965) und ECKART (1973/74) auch bei methodisch anderer Untersuchungsweise.Nach intravenöser Applikation von radioaktiv markierten Triglyceriden fanden sie nach raschem initialen Abfall der Aktivität im Blut (ECKART) bzw. in der Glyceridfraktion (KINSELL et al.) einen Wiederanstieg der Aktivität mit Maximum nach 60 bis 180 Minuten bei konstantem Abfall der Aktivität der Freien Fettsäuren (KINSELL et al.). Dieser zweite Anstieg entspricht der prä-ß- oder Very-Light-Density- Lipoproteinfraktion, von welcher bekannt ist, daß ihre Synthese durch ein vermehrtes Angebot an Fettsäuren stimuliert wird (KARLSON et al.1978).

1.3.4.
Die energetische Verwertung (zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur und in Form von chemischer Energie als

Adenosintriphosphat (ATP)) des infundierten Fettes durch die Zellen erfolgt nach der hydrolytischen Abspaltung der freien (unveresterten) Fettsäuren. Zu deren Oxidation sind alle Zellen befähigt, die größten Umsätze haben Leber,Muskulatur und Fettgewebe (LANG 1979). Die Umsatzgeschwindigkeit der freien Fettsäuren liegt bei 25% des Plasmapools pro Minute mit einer Halbwertszeit von 1-2 Minuten (LANG 1979). Der schrittweise Abbau der Fettsäuren (ß-Oxidation) liefert Wasserstoff (H-)-Ionen ebenso wie ihr Endprodukt "aktivierte Essigsäure" nach deren Abbau im Citratcyclus. Die H-Ionen werden über Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD) als Coenzym in die Atmungskette eingeschleußt und dort unter Aufbau von ATP mit Sauerstoff zu Wasser umgesetzt (siehe KARLSON 1974).
In der Leber kann die aktivierte Essigsäure neben der Einschleußung in den Citratcyclus auch zur Synthese von Ketonkörpern (Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat) herangezogen werden.Nach deren Abgabe ins Blut können sie extrahepatisch utilisiert werden (LÖFFLER et al.1979).Sie sind Energiesubstrat der meisten peripheren Gewebe und unter gewissen Stoffwechselbedingungen für den Gehirnstoffwechsel von besonderer Bedeutung, da dort keine Fettsäuren aufgenommen werden können (KARLSON et al.1978). Die weitere Umsetzung erfolgt dann ebenfalls im Citratcyclus (ebda).Der Anteil der Ketogenese beim Abbau von Fettsäuren hängt auch von den Abbauprodukten des Kohlenhydratstoffwechsels ab (siehe Abb.3,S.17).
Endprodukte des aeroben Stoffwechsels sind hauptsächlich Wasser und Kohlendioxid (CO_2). Es konnte nachgewiesen werden, daß etwa 30% des infundierten Fettes innerhalb von 24 Stunden oxidiert werden und als CO_2 in der Ausatemluft erscheinen (ECKART 1973/74). ECKART (1975) interpretiert dieses Ergebnis in folgender Weise: Die "..akute Verwertung nur eines Teils der parenteral angebotenen Triglyceride läßt sich mit der Ablagerung auch eines Teils der intravenös verabfolgten Fette in den vorhandenen Depots erklären und unterscheidet sich bei zeitlich und mengenmäßig begrenzter Zufuhr somit wahrscheinlich nicht von

der Verwertung oral zugeführter Fette..".

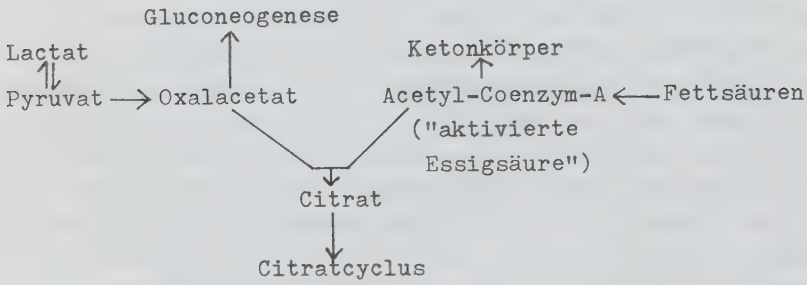


Abb.3: Zusammenhang zwischen den Abbauprodukten des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels und die Bedeutung für die Ketogenese (in Anlehnung an BÄSSLER und BRINKROLF 1971).

1.3.5.

Nach physiologischer Fettaufnahme entwickelt sich eine "Verdauungshyperlipämie" mit individuell unterschiedlicher Dauer und in Abhängigkeit von exogenen und endogenen Einflüssen (LANG 1979). Solche inter- und intraindividuellen Unterschiede sind ebenso nach Applikation von Fettemulsionen festzustellen. So reicht die Halbwertszeit der exogenen Triglyceride von 9 bis 19 Minuten (HALLBERG 1965 b). Hunger und chirurgische Eingriffe erhöhen die maximale Eliminationskapazität der exogenen Triglyceride (HALLBERG 1965c). Bei den Patienten ist sowohl die hormonelle Konstellation (z.B. nach Trauma) als auch der Einfluß von Medikamenten, die den Fettstoffwechsel beeinflussen, zu berücksichtigen.

2. FRAGESTELLUNG der vorliegenden Studie

Ausgedehnte Untersuchungen zur Eliminationskapazität von Fettemulsionen mit und ohne gleichzeitige Applikation von Kohlenhydraten und Aminosäuren unternahmen FÖRSTER und Mitarbeiter (1979) an gesunden Versuchspersonen.
Bei einer annähernd grundumsatzdeckenden Dosierung von 0.1g Fett/kgKG/h blieben bei gleichzeitiger Applikation von Kohlenhydraten und Aminosäuren deutliche Veränderungen der untersuchten Parameter aus, die Eliminationskapazität war nicht überschritten.
FÖRSTER et al.(1979) betonten außerdem die unterschiedliche Eliminationskapazität für verschiedene Sojabohnenölpräparate in Abhängigkeit von dem verwendeten Emulgator.
Das Verhalten von Gesunden läßt selbstverständlich nicht ohne weiteres Schlüsse auf Reaktionen von Intensivpatienten zu. Dieser Frage gingen HEMPEL et al.(1981) nach.Sie applizierten im Rahmen der parenteralen Ernährung von Polytraumatisierten einen Teil der Kalorien in Form von Fett (Lipofundin S^R 10%) in einer Dosierung von 2g/kgKG/d bzw. 0.11g/kgKG/h über 18 Stunden 10 Tage lang. Dabei fanden sich im Vergleich zu einer fettfrei ernährten Kontrollgruppe außer einem fehlenden Abfall der Freien Fettsäuren in der "Fettgruppe" keine Unterschiede im Verhalten der Serumparameter. Trotz unterschiedlicher Zeitpunkte der Blutentnahme läßt sich wohl sagen, daß die von FÖRSTER et al.(1979) gefundene Verträglichkeit bei Gesunden auch für Polytraumatisierte nach dem 3.Tag nach dem Trauma Gültigkeit besitzt und die "an der Fettelimination beteiligten Enzymsysteme ... nicht überfordert waren" (HEMPEL et al. 1981).
Ziel der vorliegenden Studie war nun, das Verhalten der Serumparameter bei einem vergleichbaren Kollektiv unmittelbar nach der Fettapplikation zu prüfen.

3. METHODISCHER TEIL

3.1. Auswahl und wichtige Daten der Patienten

In die Studie aufgenommen wurden zwölf Patienten der chirurgischen Intensivstation (Alter 19 bis 72 Jahre, fünf Männer, sieben Frauen).Elf dieser Patienten waren Polytraumatisierte, einer hatte Schädelhirnverletzungen infolge einer hypertonen Krise.Bei acht Patienten lag ein Schädelhirntrauma (SHT) vor (Tabelle 1,S. 22/23).
Die Patienten wurden alle über einen zentralen Venenkatheter (ZVK) parenteral ernährt.Sie erhielten pro 24 Stunden je einen Liter einer Kohlenhydratmischlösung (LGX^{R} 40%) und einer Aminosäurenlösung (Aminomel^{R} L 10),außerdem Elektrolyte und Medikamente nach Bedarf.
Im Rahmen der Studie bekamen sie zusätzlich 500ml einer 10%-igen Sojabohnenölemulsion (Lipofundin^{R} S 10%).Die Bestandteile sind darin in folgenden Konzentrationen enthalten : Sojaöl frakt. 100g/l, Sojaphosphatid 7.5g/l, Xylit 50g/l (nach Angaben des Herstellers Pfrimmer + Co.1977).

3.2. Technisches Vorgehen bei der Applikation der Fettemulsion und bei den Blutentnahmen

Die Applikation der Fettemulsion erfolgte gleichzeitig mit den o.g. Infusionen.Sie wurde mit einem Y-Verbindungsstück an die laufenden Infusionen angekoppelt und über den ZVK dem Gefäßsystem zugeführt. In zwei Fällen erfolgte die Applikation getrennt über einen peripheren Zugang (vgl.Tab.1, S.22). Die kontinuierliche Zufuhr der Fettemulsion war gewährleistet durch die Verwendung von Tropfenzählern (IVAC-501) bzw. Infusionspumpen (Médico-technique-Neuchatel). Die initiale Laufgeschwindigkeit lag bei 15 Tropfen/Minute während der ersten 15 Minuten. Die Blutentnahmen wurden in konstanter Reihenfolge für die einzelnen Parameter am ZVK vorgenommen, nachdem die ersten 10ml verworfen waren.

Die Untersuchung wurde zwischen dem 4. und 11. posttraumatischen Tag durchgeführt. Beginn der Infusion war acht Uhr morgens, die Dauer der Applikation betrug 4 Stunden. (±30 Minuten). Es ergab sich eine mittlere Dosierung von 0.17g Fett/kgKG/h.
Die erste Blutentnahme zur Bestimmung sämtlicher Parameter wurde unmittelbar vor der Fettinfusion vorgenommen, die weiteren zu definierten Zeitpunkten bis 24 Stunden nach Infusionsende (Tab.2).

Parameter \ Zeitpunkt	00'	I60'	0'	30'	60'	120'	180'	24h
Glucose	+	+	+	-	+	-	-	+
Triglyceride	+	-	+	+	+	+	+	+
freie Fettsäuren	+	-	+	+	+	+	+	+
Ketonkörper	+	-	+	-	+	-	-	+
Lactat + Pyruvat	+	-	+	-	+	-	-	+
Cholesterin	+	-	+	+	+	+	+	+
ß-Lipoproteine	+	-	+	+	+	+	+	+
Trübungsmessung	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 2: Zeitpunkte der Entnahme der einzelnen Parameter. 00'= vor Infusionsbeginn; I60'= während der Infusion, eine Stunde nach Infusionsbeginn; 0'= unmittelbar nach beendeter Infusion; 30'-60'-120'-180'= jeweils Minuten nach Infusionsende; 24h= 24 Stunden nach Infusionsende, entsprechend dem Zeitpunkt 0' am Vortag.
+ = Entnahme fand statt ; - = Entnahme fand nicht statt.

Pat.	Alter (Jahre)	Geschlecht	Gewicht (kg)	X-ter posttr. Tag	Appl.-Art	Inf.-Dauer	Diagnosen
1	57	w	75	6	z	4h	stumpfes Bauch- und Thoraxtrauma,Z.n. Milzextirpation,multiple Frakturen
2	20	m	90	11	z	4h 5'	Schädelhirntrauma,Mittelgesichtsfrakturen,Aspiration,Streckkrämpfe
3	72	w	70	5	z	4h15'	Unter- und Oberschenkelfraktur,Calottenfraktur,Schädelhirntrauma,Subarachnoidalblutung,Hirnödem
4	53	w	70	6	z	3h30'	Schädelhirntrauma,Hirnödem, Z.n.Splenektomie,Tibia- und Fibulafraktur,Ellenbogenluxation, Diabetes mellitus
5	19	m	60	4	p	3h25'	Schädelhirntrauma,Contusio cerebri,Subarachnoidalblutung,Oberschenkelfraktur, Mittelgesichtsfraktur,Rippenserienfraktur
6	20	w	55	7	p	4h25'	Schädelhirntrauma,Unterkieferfraktur, Olecranonfraktur,stumpfes Bauchtrauma, Aspiration
7	72	w	75	7	z	3h35'	Contusio cerebri,Unter-und Oberschenkelfraktur,Humerusfraktur,Rippenserienfraktur

Tabelle 1: Patientendaten (Erläuterungen siehe Fortsetzung)

Pat.	Alter (Jahre)	Geschlecht	Gewicht (kg)	X-ter posttr. Tag	Appl.-Art	Inf.-Dauer	Diagnosen
8	76	w	85	11	z	4h15'	Bauchtrauma,Tibiakopfosteosynthese, Rippenserienfraktur
9	55	m	80	8	z	3h50'	Schädelhirntrauma,Unterschenkeltrümmerfraktur,Schulterluxation,V.a.Aspiration
10	59	m	90	4	z	4h25'	Hypertonie (Krise),Schädelhirntrauma, intracerebrales und subdurales Hämatom
11	54	w	75	7	z	4h25'	Beckenfraktur,Lungenkontusion,Blasenperforation
12	32	m	85	9	z	4h15'	stumpfes Schädelhirntrauma,Calotterfraktur,Kopfschwartenverletzung,epidurales Hämatom,temporale Contusionsblutung

Tabelle 1 (Fortsetzung):Patientendaten
Erläuterungen:Pat.=Patienten dieser Studie,die Nummerierung erfolgte fortlaufend; w=weiblich; m=männlich; X-ter posttr. Tag=die Untersuchung fand an diesem Tag nach dem Trauma statt; Appl.-Art=Art der Applikation der Fettemulsion: z=zentral in den liegenden zentralen Venenkatheter, p=peripher,Zugang über eine periphere Vene; Inf.-Dauer=Dauer der Fettinfusion

3.3. Laborchemische Analysen

3.3.1. Glucose

Die Bestimmung der Glucose wurde nach der Methode von BANAUCH et al.(1975) durchgeführt.
Prinzip: Nach der Enteiweißung wird D-Glucose zu D-Gluconolacton umgewandelt. Als Katalysator dient Glucose-Dehydrogenase,wobei das Coenzym Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD) in die reduzierte Form (NADH) überführt wird.Die Extinktionszunahme bei 340 nm durch NADH wird gemessen und ist proportional der Glucosekonzentration.Zur Beschleunigung der Reaktion wird Mutarotase (Aldose-1-Epimerase) zugegeben.
Zur Bestimmung wurde das "System Glukose" der Firma Merck verwendet.
Normalbereich: 50-100 mg/100ml (nüchtern) (TEUSCHER und RICHTERICH 1971) entsprechend 2.8-5.6 mmol/l.

3.3.2. Triglyceride

Die Konzentration der Triglyceride im Serum wurde nach enzymatischer Bestimmung von Gesamt-Glycerin und freiem Glycerin aus der Konzentration des veresterten Glycerins (Gesamt-Glycerin minus freies Glycerin) berechnet (Methode nach EGGSTEIN und KREUTZ 1966, SCHMIDT und DAHL 1968).
Prinzip der Glycerinbestimmung im Serum vor (freies Glycerin) bzw. nach (Gesamt-Glycerin) alkalischer Verseifung (EGGSTEIN und KREUTZ 1966) : Glycerin wird unter Zugabe von Adenosin-triphosphat (ATP) durch Glycerokinase als Katalysator zu Glycerin-1-Phosphat umgesetzt.Aus ATP wird dabei Adenosin-diphosphat(ADP). Unter Zusatz von Phosphoenolpyruvat katalysiert Pyruvatkinase die Entstehung von Pyruvat und ATP aus ADP. In einem weiteren Reaktionsschritt wird das Pyruvat zu Lactat unter Katalyse von Lactatdehydrogenase umgesetzt, wobei aus hinzugefügtem reduziertem Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NADH) die oxidierte Form (NAD) entsteht. Die Abnahme der Extinktion bei 340 nm ent-

sprechend der Abnahme des NADH wird gemessen und ist proportional der Glycerinmenge.
Zur Bestimmung wurde die Test-Combination Triglyceride (Neutralfett) der Firma Boehringer Mannheim verwendet.
Normalwerte der Triglyceride: 1.388 ± 0.550 mmol/l (EGGSTEIN 1966) oder 0.84-1.94 mmol/l.

3.3.3. Freie (unveresterte) Fettsäuren
Die Bestimmung der freien Fettsäuren wurde nach der colorimetrischen Methode von DUNCOMBE (1963) und ITAYA und UI (1965) durchgeführt.
Prinzip: Die freien Fettsäuren im Serum werden mit Kupferlösung (Kupfernitrat, Triäthanolamin, Natriumchlorid) in Kupfersalze überführt. Danach erfolgt die Extraktion mit Chloroform und die Umsetzung zu einem gelblichen Farbkomplex mit Natriumdiäthyldithiocarbaminat. Die Extinktion wird bei 440 nm gegen einen Standard aus Palmitinsäure in Chloroform gelöst gemessen und ist proportional der Fettsäurekonzentration.
Zur Bestimmung wurde die Test-Combination für unveresterte (freie) Fettsäuren (ingotest^{R}) der Firma Boehringer Ingelheim verwendet.
Als Normalwerte sind solche im Nüchterserum bis 0.7 mmol/l zu betrachten.

3.3.4. Ketonkörper: Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat
Die Bestimmung des Acetacetat wurde nach der enzymatischen Methode von MELLANBY und WILLIAMSON (1974) durchgeführt.
Prinzip: Dem enteiweißten Serum werden Nicotinamid-adenindinucleotid in reduzierter Form (NADH) und 3-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase zugegeben. Bei einem pH-Wert von 7.0 , der durch Zusatz verschiedener Reagentien erreicht wird, wird das vorhandene Acetacetat zu ß-Hydroxybutyrat umgesetzt und das NADH oxidiert. Die Extinktionabnahme bei 340 nm entspricht dem Umsatz des NADH und ist proportional der Acetacetatkonzentration im Serum.

Normalwerte Acetacetat : 0.018 - 0.078 mmol/l (BERGMEYER und BERNT 1965).
Die Bestimmung des ß-Hydroxybutyrat wurde nach der enzymatischen Methode von WILLIAMSON und MELLANBY (1974) durchgeführt.
Prinzip: Dem enteiweißten Serum werden Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD) und 3-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase zugegeben.Bei einem pH-Wert von 8.5 wird das entstandene Acetacetat als Hydrazon agbetrennt. Bei der Reaktion entsteht reduziertes NAD (NADH), welches zur Zunahme der Extinktion bei 340 nm führt und der ß-Hydroxybutyratkonzentration im Serum proportional ist.
Normalwerte ß-Hydroxybutyrat: 0.058 - 0.17 mmol/l (BERGMEYER und BERNT 1965).

3.3.5. Kohlenhydratmetaboliten: Lactat und Pyruvat
Die Bestimmung des Lactat wurde nach der Methode von GUTMANN und WAHLEFELD (1974) durchgeführt.
Prinzip: Lactat wird durch das Enzym Lactatdehydrogenase in Pyruvat überführt, welches als Hydrazon abgetrennt wird. Gleichzeitig entsteht aus zugegebenem Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD) die reduzierte Form(NADH). Die Extinktionszunahme bei 340 nm entspricht der NADH-Bildung und ist proportional der Lactatkonzentration im Serum.
Normalwerte lactat: 9 - 16 mg-% (LAUDAHN 1959) entspechend 1.0 - 1.78 mmol/l.
Die Bestimmung des Pyruvat wurde nach der Methode von CZOK und LAMPRECHT (1974) durchgeführt.
Prinzip: Pyruvat wird durch Lactatdehydrogenase in Lactat umgewandelt, wobei zugesetztes reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NADH) oxidiert wird. Die Abnahme der Extinktion bei 340 nm entspricht dem Umsatz an NADH und ist proportional der Pyruvatkonzentration im Serum.
Normalwerte Pyruvat: 0.36 - 0.59 mg/100ml (LANDON et al. 1962) entsprechend 41 - 67 umol/l.

Zur Bestimmung von Lactat und Pyruvat wurden die Test-Combinationen Lactat bzw. Pyruvat der Firma Boehringer Mannheim verwendet.

3.3.6. Cholesterin, gesamt und verestert

Die Bestimmung von Gesamt-Cholesterin und freiem Cholesterin wurde nach der Methode von ZAK et al.(1954), LEFFLER (1959) und WATSON (1960) durchgeführt. Die Konzentration des veresterten Cholesterins ergibt sich nach Abzug des freien vom Gesamt-Cholesterin.

Prinzip: Freies Cholesterin wird mit Isopropanol aus dem Serum extrahiert und mit Digitonin ausgefällt. Der Niederschlag bildet, ebenso wie freies und verestertes Cholesterin zur Gesamt-Cholesterinbestimmung, mit Dimethylbenzolsulfonsäure, Essigsäure, Essigsäureanhydrit und konzentrierter Schwefelsäure stabile Farbkomplexe, deren Extinktion bei 578 nm proportional der Cholesterinkonzentration ist.

Zur Bestimmung wurde die Test-Combination Cholesterin der Firma Boehringer Mannheim verwendet, außerdem weitere Reagentien.

Normalwerte: Gesamt-Cholesterin 150 -260 mg% (ZÖLLNER 1959), entsprechend 4.65 - 6.47 mmol/l.

Verestertes Cholesterin 60-80% des Gesamt-Cholesterin (RICHTERICH 1968).

3.3.7. ß-Lipoproteine

Die Bestimmung der ß-Lipoproteine wurde nach der Methode von BURSTEIN und SAMAILLE (1958) und WATSON (1960) durchgeführt.

Prinzip: Die ß-Lipoproteine werden mit $CaCl_2$ und Heparin ausgefällt und anhand der Farbbildung des Cholesterinanteils (Durchschnittswert 35%) mit konzentrierter Schwefelsäure, Essigsäure und Essigsäureanhydrid colorimetrisch bei 578 nm bestimmt.

Zur Bestimmung wurde die Test-Combination ß-Lipoproteide der Firma Boehringer Mannheim verwendet.
Normalwerte: 360 - 640 mg/100 ml (PRELLWITZ und KOETTGEN 1969).

3.3.8. Trübungsmessung

Bei einem Teil der Patienten wurde die relative Trübungszunahme des Serums während und nach der Fettinfusion untersucht.
Methodisch wurde dabei nach LEMPERLE und REICHELT (1973) vorgegangen: Es wurden 1.6 ml Blut mit 0.4 ml Natriumcitrat entnommen. Nach Zentrifugation wurde 0.1 ml 25%-iger Ammoniaklösung in den Plasmaüberstand eingerührt. Die Messung der relativen Trübung erfolgte gegen den individuellen Leerwert (Abnahme zum Zeitpunkt 00) bei einer Wellenlänge von 580 nm.

3.3.9. Statistische Auswertung

Berechnet wurden für das Kollektiv die Mittelwerte ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (s) der verschiedenen Serumparameter zu den unterschiedlichen Abnahmezeitpunkten (t_p).
Zur Ermittlung der Signifikanz für die zeitlichen Verläufe der Serumparameter wurde die Profilanalyse nach MORRISON (1976) verwendet. Dabei wird ermittelt mit welcher Wahrscheinlichkeit (p) die Nullhypothese (Serumwerte des Kollektivs unverändert über die Zeit) zu verwerfen ist. Signifikante Veränderungen im Verlauf liegen vor, wenn $p < 0.05$ ist.

4. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

4.1. Ergebnisse in graphischer Darstellung

4.1.1. Glucose

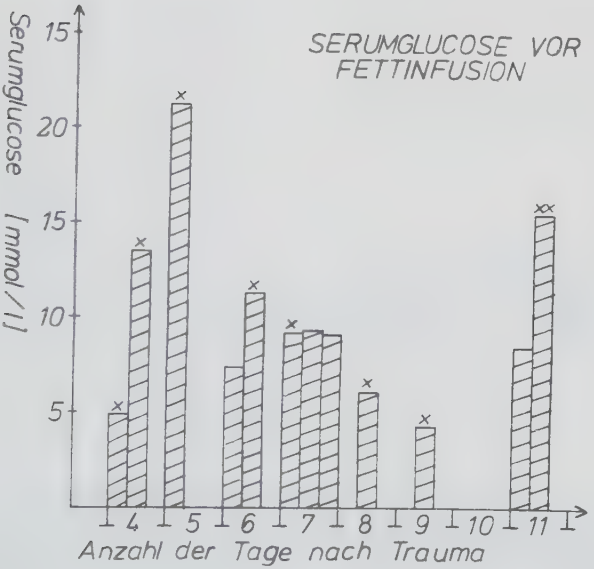


Abb.4 : Serumglucosewerte vor Fettinfusion in Abhängigkeit vom Untersuchungstag nach Trauma. Ein Zylinder entspricht dem Serumwert eines Patienten. x = bei dem Patienten lag ein Schädelhirntrauma vor; xx = inkomplettes apallisches Syndrom.

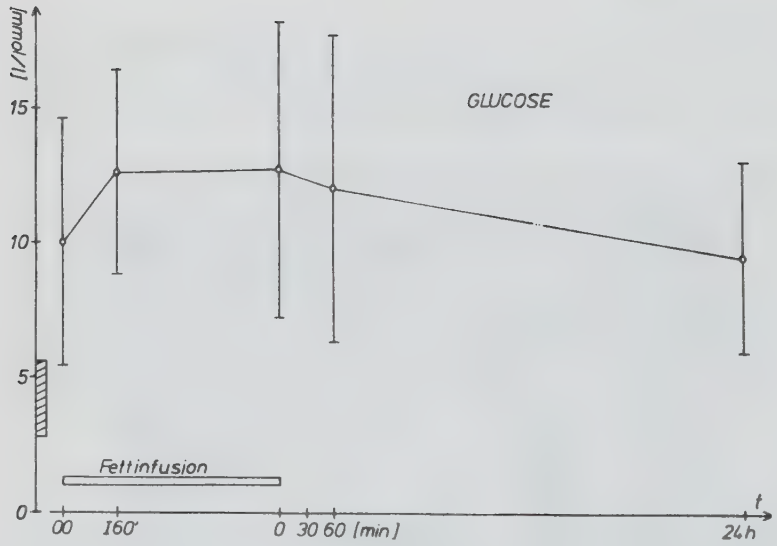


Abb.5 : Serumglucose vor, während und nach Fettinfusion. Darstellung von Mittelwerten und einfacher Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) bei 12 Patienten. Der schraffierte Bereich entspricht den Normalwerten. Die Zeitachse ist zwischen 60 min. und 24 h diskontinuierlich. Im Untersuchungszeitraum liegt keine signifikante Änderung der Serumwerte vor ($p < 0.065$).

4.1.2. Triglyceride

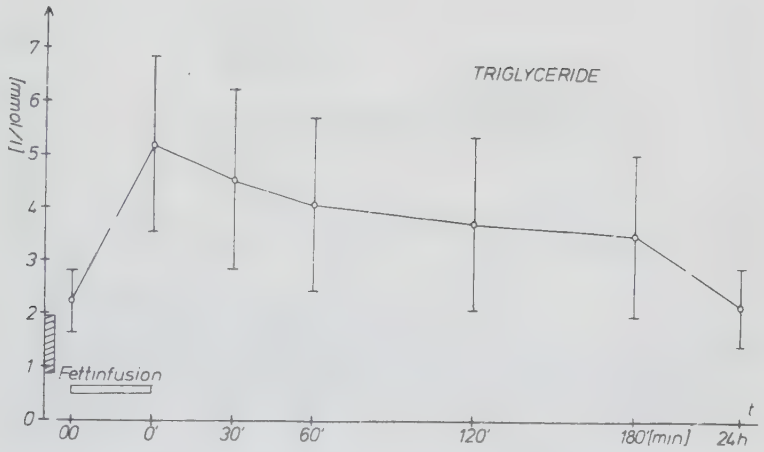


Abb.6 : Serumtriglyceride vor und nach Fettinfusion. Darstellung von Mittelwerten und einfacher Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) bei 12 Patienten. Der schraffierte Bereich entspricht den Normalwerten. Die Zeitachse ist diskontinuierlich zwischen 00 und 0', 180' und 24h. Im Untersuchungszeitraum liegt keine signifikante Änderung der Serumwerte vor ($p < 0.053$).

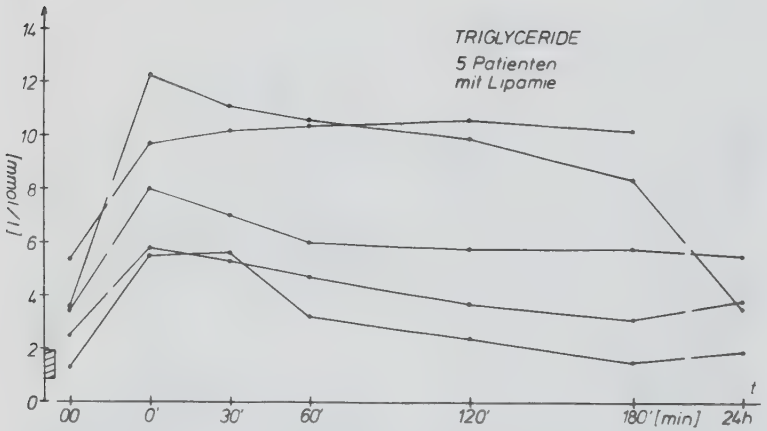


Abb.7a : Serumtriglyceride (Einzeldarstellung). Gruppe der Patienten mit Lipämie unterschiedlichen Ausmaßes nach Fettinfusion.

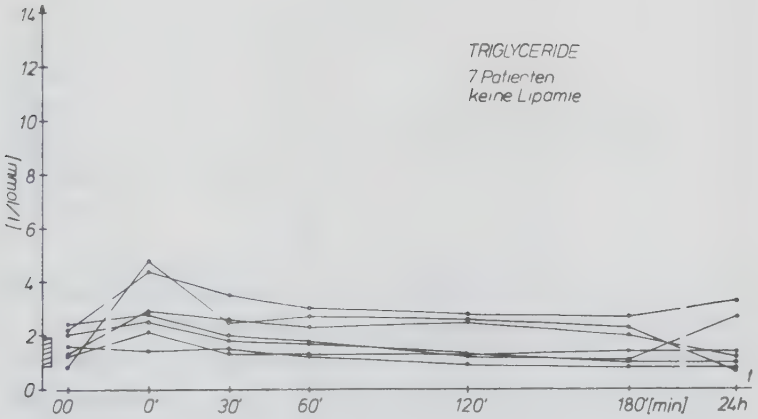


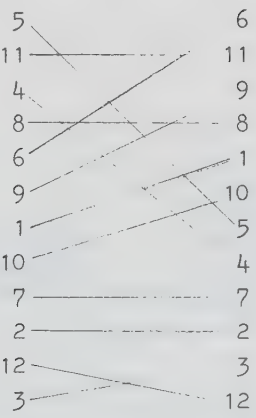
Abb.7b : Serumtriglyceride (Einzeldarstellung). Gruppe der Patienten ohne Auftreten einer Lipämie nach Fettinfusion.

Abb.7 : Serumtriglyceride vor und nach Fettinfusion. Der schraffierte Bereich entspricht den Normalwerten. Die Zeitachse ist diskontinuierlich zwischen 00 und 0', 180' und 24h.

a) Einzeldarstellungen , Konzentrationsverläufe bei fünf Patienten mit Lipämie nach Fettinfusion.

b) Einzeldarstellungen , Konzentrationsverläufe bei sieben Patienten ohne Auftreten einer Lipämie nach Fettinfusion.

Rang-folge	Zeitpunkt 00	0	Dosis (g/kgKG/h)
1	5	6	0.21
2	11	11	0.15
3	4	9	0.13
4	8	8	0.14
5	6	1	0.17
6	9	10	0.13
7	1	5	0.24
8	10	4	0.20
9	7	7	0.19
10	2	2	0.12
11	12	3	0.17
12	3	12	0.14



Tab.3: Vergleichende Reihenfolge der Serumtriglyceridkonzentrationen vor (00) und nach (0) der Fettinfusion.
Die erste Spalte bezeichnet die Rangfolge der Serumkonzentrationen. Die Zahlen der Spalten 2 und 3 entsprechen den Patientennummern (vgl.Tab.1),die 4.Spalte gibt die individuelle Dosis (g/kgKG/h) an, sie bezieht sich auf die Patientennummer derselben Zeile in Spalte 3.
Dabei zeigt sich, daß die vier Patienten mit den höchsten Triglyceridwerten am Ende der Infusion bereits vor Infusionsbeginn die höchsten Werte aufwiesen. Die Dosis ist bei diesen Patienten eher niedrig.
Das Verhalten der restlichen Konzentrationen ist inkonstant.
Insgesamt scheit das Verhalten der Serumtriglyceride nach Fettinfusion weniger von geringen Unterschieden in der Dosis als von den Ausgangswerten und der individuellen Reaktionslage abhängig zu sein.

4.1.3. Freie (unveresterte) Fettsäuren

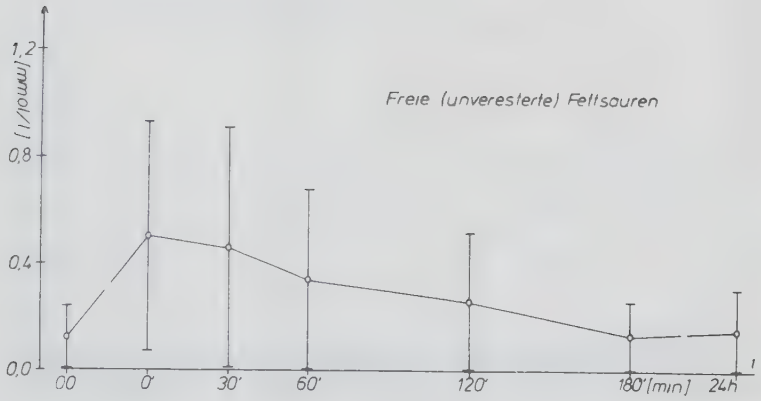


Abb.8 : Serumwerte der freien (unveresterten) Fettsäuren vor und nach Fettinfusion. Darstellung von Mittelwerten und einfacher Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) bei 12 Patienten. Normalwerte bis 0.7 mmol/l (nüchtern). Die Zeitachse ist diskontinuierlich zwischen 00 und 0' und 180' und 24h. Im Untersuchungszeitraum liegt keine signifikante Änderung der Serumwerte vor ($p < 0.081$).

Abb.9 : Serumwerte der freien (unveresterten) Fettsäuren vor und nach Fettinfusion bei 12 Patienten, Darstellung der Einzelverläufe jedes Patienten. Zeitachse und Normalwerte entsprechen Abb.8.

4.1.4. Ketonkörper: Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat

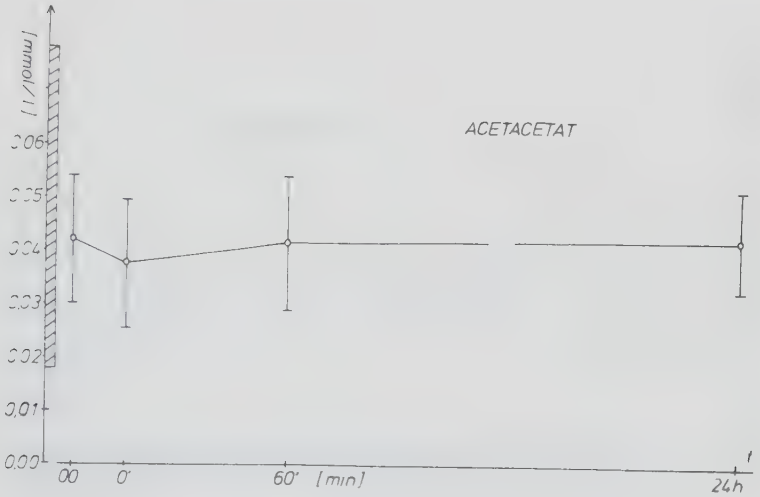


Abb.10 : Serumwerte des Acetacetat vor und nach Fettinfusion. Darstellung von Mittelwerten und einfacher Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) bei 12 Patienten. Der schraffierte Bereich entspricht den Normalwerten. Die Zeitachse ist diskontinuierlich zwischen 00 und 0', 60' und 24 h. Im Untersuchungszeitraum liegt keine signifikante Änderung der Serumwerte vor ($p < 0.288$).

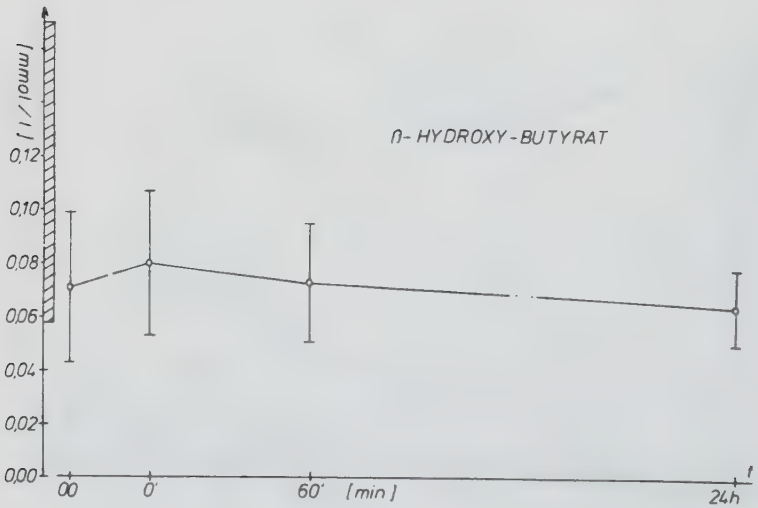


Abb.11 : Serumwerte des ß-Hydroxybutyrat vor und nach Fettinfusion. Darstellung von Mittelwerten und einfacher Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) bei 12 Patienten. Der schraffierte Bereich entspricht den Normalwerten. Die Zeitachse ist diskontinuierlich zwischen 00 und 0', 60' und 24 h. Im Untersuchungszeitraum liegt keine signifikante Änderung der Serumwerte vor ($p < 0.775$).

4.1.5. Kohlenhydratmetaboliten: Lactat und Pyruvat

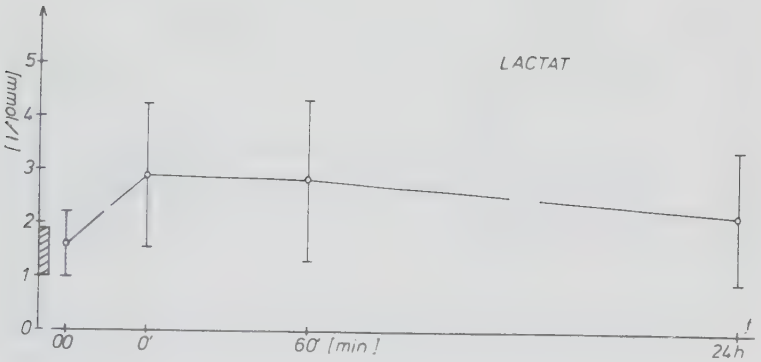


Abb.12 : Serumwerte des Lactat vor und nach Fettinfusion. Darstellung von Mittelwerten und einfacher Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) bei 12 Patienten. Der schraffierte Bereich entspricht den Normalwerten. Die Zeitachse ist diskontinuierlich zwischen 00 und 0', 60' und 24h. Im Untersuchungszeitraum liegt keine signifikante Veränderung der Serumwerte vor ($p < 0.058$).

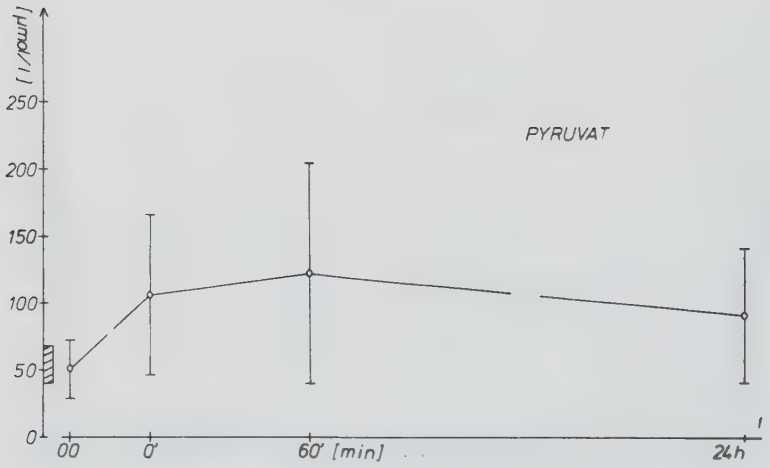


Abb.13 : Serumwerte des Pyruvat vor und nach Fettinfusion. Darstellung von Mittelwerten und einfacher Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) bei 12 Patienten. Der schraffierte Bereich entspricht den Normalwerten. Die Zeitachse ist diskontinuierlich zwischen 00 und 0', 60' und 24h. Die Veränderung im Untersuchungszeitraum ist signifikant ($p < 0.037$).

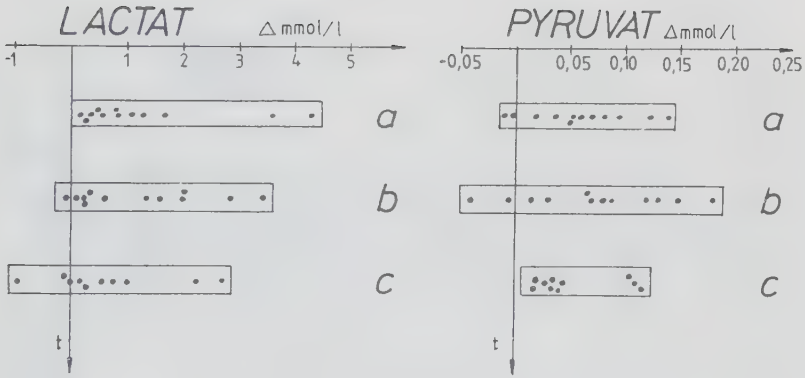


Abb.14 : Differenz zum Ausgangswert (Zeitpunkt 00) der Serumparameter Lactat und Pyruvat im Vergleich.
a bei Infusionsende
b eine Stunde nach Infusionsende
c nach 24 Stunden
Die Abbildung verdeutlicht die gleichartigen Veränderungen bei Lactat und Pyruvat nach Gabe der Fettemulsion.
(Darstellung nach BICKEL und HALMÁGYI 1975)

4.1.6. Cholesterin, gesamt und verestert

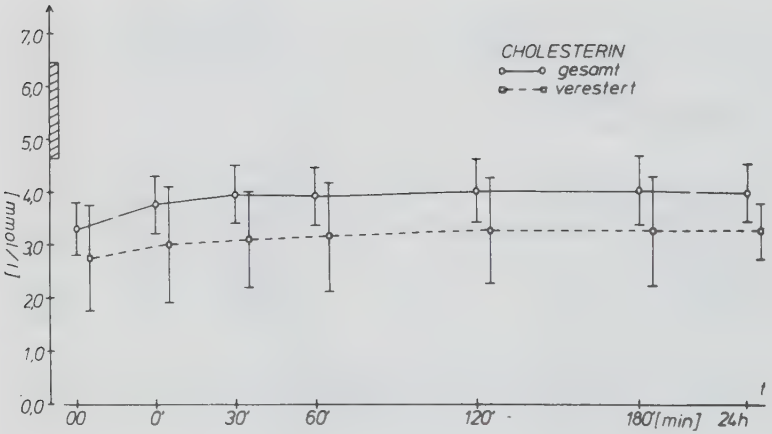


Abb.15 : Serumwerte des Gesamt- und des veresterten Cholesterin. Darstellung von Mittelwerten und einfacher Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) bei 12 Patienten. Der schraffierte Bereich entspricht den Normalwerten. Die Zeitachse ist diskontinuierlich zwischen 00 und 0', 180' und 24h. Die Änderung im Untersuchungszeitraum ist signifikant ($p < 0.028$).

4.1.7. ß-Lipoproteine

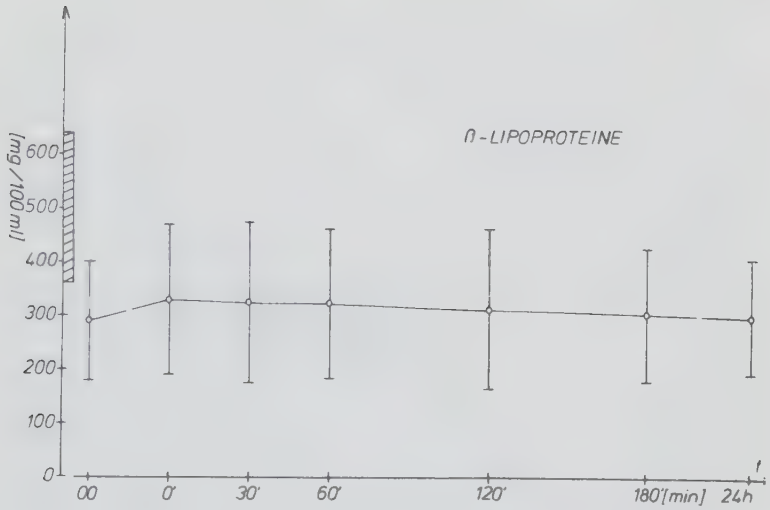


Abb.16 : Serumwerte der ß-Lipoproteine. Darstellung von Mittelwerten und einfacher Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) bei 12 Patienten. Der schraffierte Bereich entspricht den Normalwerten. Die Zeitachse ist diskontinuierlich zwischen 00 und 0',180' und 24h. Die Änderung der Serumwerte im Untersuchungszeitraum ist signifikant ($p < 0.013$).

4.1.8. relative Plasmatrübung

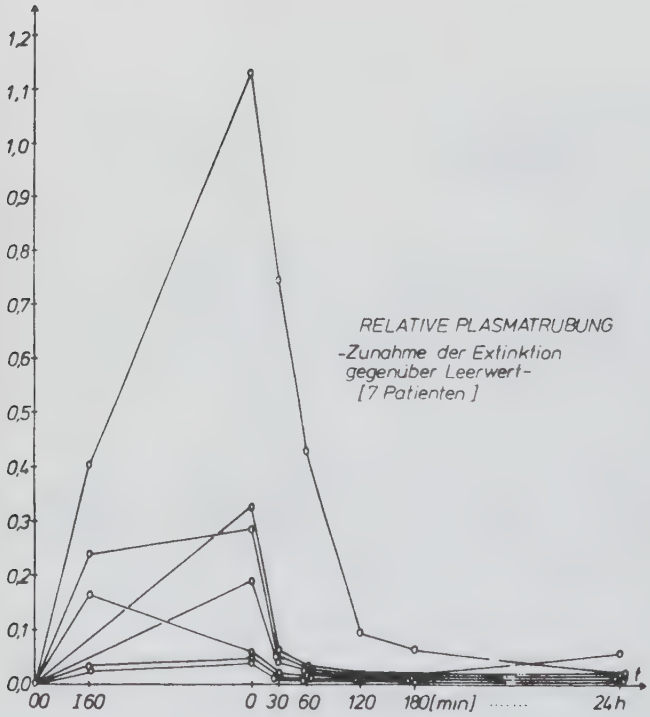


Abb.17 : Darstellung der Zunahme der Plasmatrübung unter Fettinfusion durch Messung der relativen Extinktionszunahme bei 580 nm gegenüber dem Leerwert (Extinktion zum Zeitpunkt 00 = 0). 7 Patienten, davon bei 5 Messung auch während der Infusion (I60). Die Zeitachse ist diskontinuierlich zwischen 180 min. und 24 h.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1.

Das von uns untersuchte Kollektiv bestand aus 12 Patienten der chirurgischen Intensivstation, welchen zwischen dem vierten und elften Tag nach einem schweren Trauma im Rahmen der parenteralen Ernährung Fett zugeführt wurde. Einen Hinweis auf ihre Stoffwechselsituation bietet der Ausgangswert des Serum-Glucose-Spiegels. Er lag im Mittel bei 10 mmol/l, das entspricht - bei erheblicher Streuung - etwa dem doppelten Normalwert (Abb.5). Nur bei einem Patienten lag vor dem Trauma eine bekannte Stoffwechselstörung vor (Diabetes mellitus,vgl.Tab.1), bei den anderen Patienten kann davon ausgegangen werden, daß sie vor dem Unfall stoffwechselgesund waren.
Nach den Untersuchungen von HAIDER et al.(1975) an polytraumatisierten und operierten Patienten war anzunehmen, daß unsere Patienten überwiegend bereits eine Besserung der initialen Glucose-Intoleranz zeigten. Wir fanden aber keinen unmittelbaren Zusammenhang zwischen der Anzahl der Tage nach dem Trauma zum Zeitpunkt der Untersuchung und dem Glucose-"Leerwert" vor der Fettinfusion (Abb.4).
Es ist bekannt, daß Patienten mit Schädelhirntrauma beim Übergang zum apallischen Syndrom massive Anstiege der Plasmakatecholamine zeigen (HÖRTNAGEL et al. 1980). Bei einem unserer Patienten lag ein inkomplettes apallisches Syndrom vor. Wir untersuchten ihn am 11.posttraumatischen Tag und fanden einen entsprechend hohen Plasma-Glucose-Spiegel (Abb.4).
Während der Fettinfusion ist tendenzmäßig ein Anstieg der Plasma-Glucosewerte festzustellen, der aber statistisch nicht zu sichern ist ($p < 0.05$). Somit besteht kein Anhalt für eine Hemmung der Glucoseaufnahme als Wirkung der Fettinfusion im Sinne des RANDLE-Mechanismus (RANDLE et al. 1963), vielmehr sind diese leichten Schwankungen als tageszeitliche, auch von pflegerischer Manipulation

abhängige, Veränderungen zu betrachten, die unter fettfreiem wie fetthaltigem Ernährungsregime zu beobachten sind, wie Kontrollstudien zeigten (HEMPEL et al.1981). Der Ersatz eines Teils der Kalorien durch Fett scheint auf den Blutzuckerspiegel vielmehr eine stabilisierende Wirkung zu haben (HEMPEL et al. 1981, HAIDER et al.1975).

4.2.2.

Die Triglyceridserumwerte lagen bei der Hälfte der Patienten vor der Fettapplikation im Normbereich, die anderen zeigten erhöhte Werte bis zu 5.04 mmol/l (Abb.7 a und b). Bis zum Ende der Infusion kam es bei 11 der 12 untersuchten Patienten zu einem Anstieg der Triglyceride. In der Regel bestand bereits mit Beendigung der Infusion eine fallende Tendenz bei drei Ausnahmen: in einem Fall blieb die Triglyceridkonzentration bis 30 Minuten nach Infusionsende konstant und sank dann kontinuierlich ab, in zwei Fällen wurde ein Anstieg der Triglyceride nach Infusionsende beobachtet, wobei einmal der Maximalwert nach 30 Minuten , das andere Mal nach 120 Minuten erreicht wurde (Abb.7 a und b).Diese Fälle verdeutlichen die Recirculation der Triglyceride nach hepatischer Umwandlung in Lipoproteine mit Abgabe an die Blutbahn (analog zu den Ergebnissen von HALLBERG 1977, KINSELL et al.1965, ECKART 1973/74), die hier größer ist als die Elimination der exogenen Partikel, so daß es zum " Überhang " kommt.
Eine lipämische Trübung wurde unmittelbar nach der Applikation von 50 Gramm Fett an fünf Patienten beobachtet (Abb.7 a). Dabei lag die Triglyceridkonzentration über 5.40 mmol/l. Das Auftreten besonders hoher Triglyceridwerte am Ende der Infusion oder später stand in deutlich positiver Korrelation zu höheren Ausgangswerten nach der Rangliste (Tab.3).
Bei der Gruppe ohne Lipämie (Abb.7 b) lag - bei Verwendung der Kriterien von FÖRSTER et al.(1979) - die gegebene Dosierung unterhalb der maximalen Umsatzkapazität.

Der Verlauf der Serumwerte des Gesamtkollektivs (Abb.6) entspricht aufgrund der breiten Streuung bei statistischer Auswertung der Nullhypothese ($p < 0.05$).

Fettinfusion in einer Dosierung von 0.25 g/kgKG/h über acht Stunden führt bei Gesunden nach Ende der Fettinfusion zur raschen Fettklärung, die nach spätestens 2 - 4 Stunden abgeschlossen ist (FÖRSTER et al. 1979). Dies war weitgehend auch bei unserem Krankengut bei mittlerer Dosierung von 0.17 g/kgKG/h der Fall.
Ein Vergleich des 4-Stunden-Wertes bei FÖRSTER et al. (1979) mit dem entsprechenden Wert unseres Kollektivs zeigt, daß unser Mittelwert mit 5.4 mmol/l bei der gegebenen Dosierung von 0.17 g/kgKG/h zwar deutlich über denen Gesunder bei einer Dosierung von 0.25 g/kgKG/h, deren Mittelwert etwa 6.0 mmol/l beträgt. Der Anstieg der Serumkonzentration der Triglyceride unseres Kollektivs entspricht also den erwarteten Werten bei Gesunden, wobei allerdings die Streubreite etwa 1.5 mal so groß ist. Nach Ende der Infusion ist trotz der höheren Gesamtdosis die Klärungsgeschwindigkeit bei dem gesunden Kollektiv größer und die Streubreite geringer als bei unseren Patienten.
Im Gegensatz dazu fanden ECKART et al. (1971) bei der Infusion von 1 gFett/kgKG/ 4h bei einem chirurgischen Krankengut am 1. und 2. postoperativen Tag wesentlich niedrigere Triglyceridserumwerte als FÖRSTER et al (1979) bei Gesunden. Ebenso zeigte HALLBERG (1965c), daß chirurgische Patienten exogenes Fett schneller eliminieren. Wir können diese Ergebnisse für unser Kollektiv nicht bestätigen.

4.2.3.

Die Serumwerte der freien (unveresterten) Fettsäuren lagen vor Infusionsbeginn sämtlich im unteren Normbereich (Abb.8 und 9). Ein deutlicher Anstieg erfolgte in 6 Fällen (50%) mit Konzentrationen über 0.7 mmol/l am Ende der Infusion. Danach war ein rascher Abfall zu beobachten. Bei weiteren 6 Patienten blieben die Serumwerte unter 0.22 mmol/l und zeigten keine weitere Veränderung (Abb.9).
Unsere "Leerwerte" liegen etwas niedriger als die Werte von Gesunden (FÖRSTER et al.1979) bei normaler Kost und deutlich niedriger als die Gesunder nüchtern nach zwölfstündiger Nahrungskarenz. Dies wird als Zeichen einer ausreichenden Kalorienzufuhr unter dem oben beschriebenen Infusionsregime vor Beginn der Studie interpretiert.
Der Mechanismus der Senkung der freien Fettsäuren durch Kohlenhydratapplikation ist noch nicht eindeutig geklärt. FÖRSTER und ZAGEL (1974) und FÖRSTER et al.(1974) zeigten, daß die Verwendung von Glucose und Nicht-Glucose-Kohlenhydraten zu einer Senkung der freien Fettsäuren führt. Bei der gleichzeitigen Infusion von Fett verhindern sie weitgehend deren Anstieg (FÖRSTER et al.1979). Offenbar sind dafür keine größeren Insulinmengen erforderlich, wie gleichzeitige Messungen des Seruminsulinspiegels nahelegen (ebda). In Untersuchungen an traumatisierten und septischen Patienten unter vollständiger parenteraler Ernährung bestand ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen der Konzentration der freien Fettsäuren und dem Seruminsulinspiegel (CARPENTIER et al.1979).

Bei einem Vergleich der Verläufe der freien Fettsäuren und der Triglyceride in unserem Kollektiv scheinen tendenzmäßig höhere Plasmaspiegel der freien Fettsäuren mit ebenfalls höheren Plasmaspiegeln der Triglyceride einherzugehen, wobei eine zeitliche Verschiebung nicht zu beobachten ist. Bei der gegebenen Dosierung des Fettes befinden wir uns im Bereich unterhalb der maximalen Sättigung. Da die Elimination der exogenen Fettpartikel zum Teil über intra-

vasale Lipolyse unter enzymatischer Spaltung durch Lipoproteinlipase erfolgt (vgl. 1.3.2.), wäre erklärbar, daß die Umsatzkapazität der Lipoproteinlipase nicht gesättigt ist und somit in Abhängigkeit vom Triglycerid-Serumspiegel ebenfalls die freien Fettsäuren erhöht sind.

4.2.4.

In enger Beziehung zum Fettsäurestoffwechsel steht die Biosynthese von Ketonkörpern, die auch unter physiologischen Bedingungen abläuft und bei pathologischen Zuständen gesteigert sein kann (LÖFFLER et al. 1979 S.375). Der Produktionsort ist ausschließlich die Leber (ebda S.375) und eine gesteigerte Ketogenese findet nur statt,wenn dort vermehrt Fettsäuren angeboten werden (ebda S.377). Der Hauptweg der Synthese ist der von LYNEN beschriebene Cyclus, der zum Acetacetat führt. Durch Reduktion in Leber und anderen Geweben entsteht ß-Hydroxybutyrat (ebda S.376). Beide Substanzen stellen für den Organismus leicht wasserlösliche und leicht oxidierbare Substanzen dar, die insbesondere bei Nahrungskarenz lebenswichtig sind (ebda S.378) (vgl. 1.3.4.).
Sehr hohe Plasmaspiegel der Ketonkörper sind bei unserem Kollektiv schon deshalb unwahrscheinlich, weil sich die freien Fettsäuren überwiegend im Normbereich bewegen (vgl. 4.2.3.) und einer " schweren Ketose.. immer ein excessiver Anstieg der Plasmafettsäuren voraus (geht)" (ebda S.377). Die Serumwerte von Acetacetat schwanken geringfügig innerhalb des Normbereichs, diejenigen von ß-Hydroxybutyrat liegen im normalen und subnormalen Bereich. Es kann keine deutliche Veränderung durch die Applikation der Fettemulsion beobachtet werden (Abb.10 und 11).
Auch wenn berücksichtigt wird, daß beim Gewebsdurchfluß 15-20% der arteriellen Konzentration aufgenommen werden (SMITH et al.1975), kann nicht von einer auffallenden Ketonkörperproduktion gesprochen werden.
Die Ergebnisse entsprechen Beobachtungen an vergleichbaren

Patientenkollektiven (HEMPEL et al.1981).
Der fehlende Anstieg der Ketonkörper nach Gabe der Fettemulsion ist auf die gleichzeitige Applikation von Glucose und Glucoseersatzstoffen zurückzuführen. FÖRSTER et al. (1979) beobachteten bei einer Dosierung von 0.1 gFett/kgKG pro Stunde bei Gesunden gleichbleibende Serumkonzentrationen von Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat bei gleichzeitiger Applikation von Glucose und Aminosäuren bzw. Fructose und Aminosäuren. Bei alleiniger Applikation von Fett stiegen beide Parameter deutlich an. Die Werte vor Infusion lagen nach 12-stündiger Nahrungskarenz etwas höher als in unserem Kollektiv.
Von den Glucoseersatzstoffen hat insbesondere Xylit eine gute antiketogene Wirkung, die bereits bei einer geringen Dosis von 30 Gramm beim Menschen zu erreichen ist (LANG 1971). Unsere Patienten erhielten 25 g Xylit/4h mit der Fettinfusion (Zusatz vom Hersteller) und 100 g über 24 Stunden im Rahmen der o.g. parenteralen Ernährung (vgl. 3.1.).
Als Ursache für die antiketogene Wirkung von Xylit spielt eine bessere Verwertung der Fettsäuren durch " Anlieferung von Glycerophoshat und die Erhöhung seiner stationären Konzentration in den Geweben " (LANG 1971 S.241).eine Rolle. Außerdem ist die Konzentration anderer Substrate von Bedeutung (z.B. Glucose, Pyruvat, Oxalacetat ; vgl. Abb.3 S.17).Die Gluconeogeneserate ist in unserem Kollektiv sicherlich nicht sehr hoch, da in ausreichendem Maße verfügbare Kalorien angeboten werden. Andrerseits ist der Pyruvatspiegel verhältnismäßig hoch (vgl.4.2.5.), so daß die Anlieferung von Oxalacetat gewährleistet ist. Die aus der Fettsäureoxidation anfallenden Endprodukte können in den Citratcyclus eingeschleußt werden und eine gesteigerte Ketonkörperproduktion findet nicht statt.
Von verschiedenen Autoren wurde die Hyperketonämie als Beweis für die akute Verstoffwechselung von Fettemulsionen gewertet (zitiert nach ECKART 1975). Bei gleichzeitiger Applikation von Kohlenhydraten kann dieser Parameter

offensichtlich nicht als Kriterium verwendet werden.

4.2.5.

Um den Einfluß der Fettinfusion auf den Kohlenhydratstoffwechsel zu erfassen, wurden außer Glucose (4.2.1.) auch die Metaboliten Lactat und Pyruvat bestimmt. Als extrazellulär faßbarer Parameter wird i.d.R. das Lactat aufgeführt, das nach intrazellulärer Reduzierung aus Pyruvat entsteht und frei aus der Zelle diffundiert (LÖFFLER et al. 1979, AHNEFELD et al. 1975). Dies ist insbesondere der Fall bei höherem Kohlenhydratdurchsatz mit Anstau von zytoplasmatischem Wasserstoff als NADH (reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid)(AHNEFELD et al.1975) bzw. bei Sauerstoffmangel (BUDDECKE 1980). Dennoch wiesen BICKEL und HALMÁGYI (1975) in Studien mit unterschiedlichen Kohlenhydraten nach, daß bei Veränderungen der Lactatkonzentration im Blut analoge Änderungen des Pyruvatspiegels zu beobachten sind. Die Anstiege der beiden Serumparameter als Differenz zum Ausgangswert verdeutlichen auch bei unserem Kollektiv die gleichsinnigen Veränderungen (Abb.14). Tendenzmäßig steigen beide Parameter nach Fettinfusion an (Abb.12 und 13), wobei der Anstieg des Pyruvats statistisch zu sichern ist ($p < 0.037$) im Gegensatz zum Lactat ($p < 0.05$).

Dieses Ergebnis war unerwartet, da Studien mit fettfreiem und fetthaltigem Ernährungsregime eher einen Abfall der beiden Metaboliten bei Fettapplikation erwarten ließen (HEMPEL et al.1981).

Wie andere Kohlenhydrate wird auch Xylit zu Pyruvat abgebaut (LANG 1971, AHNEFELD et al.1975). Eine zu hohe Dosierung des Xylit durch gleichzeitige Applikation der Kohlenhydratmischlösung und der Xylithaltigen Fettemulsion konnte für unser Kollektiv ausgeschlossen werden, da im Durchschnitt 0.14 g Xylit/kgKG/h appliziert Wurde. Die Dosisgrenzen liegen bei 0.37 g/kgKG/h (BERG et al. 1974). Inwieweit tageszeitliche Schwankungen ähnlich wie bei den

Glucosewerten eine Rolle spielen (vgl.4.2.1.) kann nicht beantwortet werden.
Letztlich ist der Anstieg der Pyruvatkonzentrationen mit den vorliegenden Daten nicht zu erklären.

4.2.6.
Die Serumcholesterinwerte liegen wie erwartet sehr niedrig (Abb.15) in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen an vergleichbaren Kollektiven (HEMPEL et al.1981, WOLFRAM et al.1980). Die Umstellung des Stoffwechsels nach Polytrauma führt unter anderem zu einem Absinken des Cholesterins im Serum, welches nicht allein auf die fehlende Zufuhr zurückzuführen ist, und in den darauffolgenden Tagen ist auch noch ein weiterer Abfall möglich (WOLFRAM et al.1980).
Im Untersuchungszeitraum zeigten unsere Patienten einen leichten Anstieg des Serumcholesterins ($p < 0.028$),bleiben aber unterhalb des Normbereichs (Abb.15). Die applizierte Fettemulsion ist nicht Cholesterinhaltig, als Emulgator dient pflanzliches Sojalezithin.
WOLFRAM et al.(1980) stellten Anstiege des Serumcholesterins sowohl bei Applikation cholesterinhaltiger wie cholesterinfreier Fettemulsionen fest, wobei der Anstieg bei letzterer langsamer vonstatten ging. Dagegen konnten HEMPEL et al.(1981) während mehrtägiger Applikation der auch in dieser Studie verwendeten Fettemulsion keine Veränderungen beobachten. Der Grund für diese differierenden Ergebnisse liegt möglicherweise in den Unterschieden des Untersuchungszeitpunktes.

4.2.7.
Ein analoges Verhalten zeigen die ß-Lipoproteine ($p < 0.013$) (Abb.16). Sie sind Transportform von 70-80% des Plasmacholesterins (LANG 1979). Das parallele Verhalten des Gesamtcholesterins und dieser Lipoproteinfraktion wurde auch von WOLFRAM et al.(1980) beschrieben.

4.2.8.
Bei einem Teil der Patienten wurde die relative Zunahme der Serumtrübung nach der Methode von LEMPERLE und REICHELT (1973) (dort zur Bestimmung der Clearance) bestimmt. Es zeigte sich, daß in der Regel bereits während der Infusion ein stady-state erreicht wurde (Abb.17). In einem Fall nahm die Trübung noch während der Infusion ab. Der dargestellte starke Anstieg bei einem anderen Patienten entspricht hohen Triglyceridwerten.Es lag hier ein erhöhter Triglyceridserumspiegel vor Unteruschunsbeginn vor, so daß angenommen werden kann, daß die Eliminationskapazität überschritten war.
Es bestand ein guter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Triglyceridanstiegs und der relativen Trübungszunahme des Serums. Somit ist dies eine sehr einfache Methode bei bekanntem Triglyceridausgangswert ohne zeitliche Verzögerung aus technischen Gründen (Dauer der Triglyceridbestimmung) ein Überschreitung der Eliminationskapazität festzustellen. Die Überwachung bei der Applikation von Fettemulsionen ist damit erleichtert.

4.2.9.
Insgesamt haben die Patienten die Applikation der Fettemulsion als Teil ihrer parenteralen Ernährung gut vertragen-soweit dies durch die in der Studie verwendeten Parameter beurteilbar ist.
Sicherlich sind nach den heute vorliegenden Befunden Fettemulsionen nicht Kalorienträger erster Wahl. Ihre Anwen-

dung erstreckt sich nur auf ein relativ kleines Patientenkollektiv, bei welchem vollständige parenterale Ernährung notwendig ist. Diese Patienten sind per se besonders gefährdet. In der Diskussion für und gegen Fettemulsionen muß stets bedacht werden, daß auch die Infusion von hochprozentigen Kohlenhydratlösungen ihre Risiken hat. Nur unter Berücksichtigung dieser Tatsachen kann der Einsatz von Fettemulsionen adäquat beurteilt und zum Nutzen unserer Patienten angewandt werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der parenteralen Ernährung wurde der Einfluß einer Fettemulsion auf Parameter des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels bei 12 polytraumatisierten Patienten untersucht. In Lipidstoffwechsel blieben Triglyceride, freie (unveresterte) Fettsäuren, und Ketonkörper im Serum unbeeinflußt von der Fettinfusion, wobei sich bei den Triglyceriden allerdings zeigte, daß ein positiver Zusammenhang besteht zwischen erhöhten Ausgangswerten und deutlichem Anstieg nach der parenteralen Fettgabe.
Signifikante Anstiege geringen Ausmaßes lagen bei den Serumwerten von Cholesterin und den ß-Lipoproteinen vor. Die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels Glucose und Lactat blieben ebenfalls unbeeinflußt von dem applizierten Fett. Lediglich das Pyruvat stieg signifikant an. Eine Erklärung dafür ergibt sich nicht aus den vorliegenden Daten.

6.LITERATUR

AHNEFELD,F.W.;DICK,W.;DÖLP,R.;MILEWSKI,P. (In Arbeitsgemeinschaft mit anderen Autoren):
Eignung von Nicht-Glucose-Kohlenhydraten für die parenterale Ernährung. Infusionstherapie Bd.2,Heft 2 ,228-237 (1975)

BANAUCH,D.; BRÜMMER,W.; EBELING,W.; METZ,H.; RINDFREY,H.; LEYBOLD,K.; RICK, W.:Eine Glucose-Dehydrogenase für die Glucose-Bestimmung in Körperflüssigkeiten. Z.Klin.Chem. Klin.Biochem.(1975) 13, 101-107

BÄSSLER,K.H.;BRINKROLF,H.:Die Rolle von Oxalacetat bei der gesteigerten Ketogenese und beim antiketogenen Effekt. Z.ges.exp.Med. 156,52-60 (1971)

BÄSSLER,K.H.;FEKL,W.;LANG,K.: Grundbegriffe der Ernährungslehre.3.Auflage,Springer.Berlin (1979)

BEISBARTH,H.;SCHULTIS,K.: Effizienz parenteral verabreichter Fettemulsionen. Infusionstherapie Bd.3,Heft 1,24-31 (1976)

BEISBARTH,H.;KRÄMER,K.;SCHULTIS,K.: The Role of Fat as a Calorie Source in Parenteral Nutrition. Zeitschrift für Ernährungswissenschaft, Band 12,Heft 2,121-130 (1973)

BELIN,R.P.;BIVINS,B.A.;JONA,R.Z.;YOUNG,V.L.: Fat Overload With a 10% Soybean Oil Emulsion. Arch.Surg.,Vol.111, 1391-1393 (1976)

BERG,G.;MATZKIES,F.;BICKEL,H.: Dosierungsgrenzen bei der Infusion von Glucose,Sorbit,Fructose,Xylit und deren Mischungen. Dtsch.med.Wschr. 99 (1974) 633-638

BERGMEYER,H.U.;BERNT,E.: Enzymatische Bestimmung von Ketonkörpern im Blut. Enzymol.biol.clin. Bd.5, 65-76 (1965)

BICKEL,H.;HALMÁGYI,M.: Bedarf und Verwertung von Kohlenhydraten und Alkohol. In: Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie Bd.7, Infusionstherapie II: parenterale Ernährung. AHNEFELD,F.W.;BURRI,C.;DICK,W.;HALMÁGYI,M. (Hrsg.). Springer, Berlin (1975) S.72-86

BROST,F.;HALMÁGYI,M.: Zur Frage der Notwendigkeit parenteraler Fettzufuhr bei Traumatisierten. In: Grundlagen und Praxis der parenteralen Ernährung. HELLER,K.L.;SCHULTIS,K. WEINHEIM,B.(Hrsg.). Thieme, Stuttgart (1974) S.91-94

BUDDECKE,E.: Grundriß der Biochemie. 6.Auflage. (1980) W.de Gruyter, Berlin

BURKE,J.F.;WOLFE,R.R.;MULLANY,C.J.;MATHEWS,D.E.;BIER,D.M.: Glucose Requirements Following Burn Injury. Ann.Surg. Vol.190, No.3, 274-283 (1979)

BURSTEIN,M.;SAMAILLE,J.: La Presse Medicale 43 (1958) 974

CARPENTIER,Y.A.;NORDENSTRÖM,J.;ASKANAZI,J.;ELWYN,D.H.; KINNEY,J.M.: Relationship Between Rates of Clearance and Oxidation of ^{14}C-Intralipid in Surgical Patients. Surgical Forum, Vol.30, 72-74 (1979) -a-

CARPENTIER,Y.A.;ASKANAZI,J.;ELWYN,J.M.;JEEVANANDAM,M.; GUMP,F.E.;HYMAN,A.I.;BURR,R.;KINNEY,J.M.: Effects of Hypercaloric Glucose Infusion on Lipid Metabolism in Injury and Sepsis. The Journal of Trauma, Vol.19, No.9. 649-653 (1979) -b-

COLLINS,F.D.;SINCLAIR,A.J.;ROYLE,J.P.;COATS,D.A.;MAYNARD, A.T.;LEONARD,R.F.: Plasma Lipids in Human Linoleic Acid Deficiency. Nutr.Metabol.13, 150-167 (1971)

CZOK,R.;LAMPRECHT,W.: Pyruvat,Phosphoenolpyruvat und D-Glycerat-2-phosphat. In: BERGMEYER,H.U.(Hrsg.) Methoden der enzymatischen Analyse. S.1887-1890. Verlag Chemie,Weinheim Bd.II, 3.Auflage,(1974)

DALY,J.M.;STEIGER,E.;VARS,H.M.;DUDRICK,S.J.: Postoperative Oral and Intravenous Nutrition. Ann.Surg.,Vol.180, No.5, (1974), 709-715.

DUDRICK,S.J.;MACFADYEN,B.V.;VAN BUREN,C.T.;RUBERG,R.L.; MAYNARD,A.T.: Parenteral Hyperalimentation. Ann.Surg. Vol.176,No.3 (1972) 259-264

DUNCOMBE,W.G.: The Calorimetric Micro-Determination of Long-Chain Fatty Acids. Biochem.J. (1963) 88,7-10

ECKART,J.: Zur Verwertung von Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung des Menschen. Infusionstherapie Bd.1 Heft 7, 521-529 (1973/74)

ECKART,J.: Neue Aspekte der parenteralen Ernährung in der Intensivbehandlung. Anästhesiologische Informationen, (1975) 191-201

ECKART,J.;KEDENBURG,C.-P.;TEMPEL,G.: Untersuchungen zur Utilisation parenteral verabreichter Fette in der frühen postoperativen Phase. Medizin und Ernährung,12.Jg.(1971) 154-157

ECKART,J.;WOLFRAM,G.;SCHAAF,H.:Die parenterale Ernährung in der postoperativen und posttraumatischen Phase unter besonderer Berücksichtigung der Plasmalinolsäurewerte. In: WRETLIND,A.;FREY,R.;EYRICH,K.;MAKOWSKI,H.(Hrsg.), Anästhesiologie und Wiederbelebung Bd.103, Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung. Springer, Berlin (1977) S.84-107

EGGSTEIN,M.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe, II.Mitteilung. Klin.Wschr. 44.Jg. Heft 5 (1966) S.267-273

EGGSTEIN,M.;KREUTZ,F.H.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe, I.Mitteilung. Klin.Wschr. 44.Jg. Heft 5 (1966) S.262-267

EYRICH,K.;BRAUN-HEINE,A.;HEINE,W.-D.: Parenterale Ernährung bei Intensivpatienten. In: Beiträge zu Infusionstherapie und klinische Ernährung - Forschung und Praxis Bd.1 ZÖLLNER,N.(Hrsg.) : Parenterale Ernährung (1978) S.94-113. S.Karger, Basel

FÖDISCH,H.J.;PROBST,A.;MIKUZ,G.: Fettüberladungssyndrom nach parenteraler Zufuhr von Lipidemulsionen. Verhandl. d.Dtsch.Gesellschaft für Pathologie. Bd.56, Stuttgart 1972, S.431-435

FÖRSTER,H.: Energieträger in der parenteralen Ernährung: Kohlenhydrate, Fett, Alkohol. Internist 19, 2-19 (1978)

FÖRSTER,H.: Stoffwechselwirkungen bei parenteraler Fettapplikation. In: HEMPEL,V.;CLAUBERG,G.(Hrsg.), Fette in der parenteralen Ernährung. Melsungen,Bibliomed, (1981) S.15-28

FÖRSTER,H.;HELLER,L.;HELLMUND,U.: Stoffwechseluntersuchungen bei kontinuierlicher Dauerinfusion von Glucose,Fructose und Xylit über 48 Stunden. Dtsch.med.Wschr.99 (1974) 1723-1729

FÖRSTER,H.;QUADBECK,R.;ANSCHÜTZ,A.: Untersuchungen zur Frage der Dosierung und zur Bedeutung von Fett bei parenteraler Ernährung. Infusionstherapie Bd.6,Heft 6, (1979) 362-368

FÖRSTER,H.;ZAGEL,D.: Stoffwechseluntersuchungen während und im Anschluß an Dauerinfusionen von Glucose und von Zuckeraustauschstoffen. Dtsch.med.Wschr.99 (1974) 1300-1304

FRICKER,A.;GRIEM,W.;LANG,K.: Parenterale Ernährung mit Fettemulsionen verschiedener Teilchengröße. Zeitschrift für Ernährungswissenschaft,Bd.8,Heft 4 (1967) 228-241

GIGON,J.P.;ENDERLIN,F.;SCHEIDEGGER,S.: Über das Schicksal infundierter Fettemulsionen in der menschlichen Lunge. Schweizerische Medizinische Wochenschrift Bd.96,Nr.3 (1966) 71-75

GREENE,H.L.;HAZLETT,D.;DEMAREE,R.: Relationship between Intralipid-induced hyperlipemia and pulmonary fuction. The American Journal of Clinical Nutrition 29 (1976) 127-135

GRÜNERT,A.: Untersuchungen zur Frage der Notwendigkeit parenteraler Fettzufuhr. Ernährungs-Umschau 23 (1976) Heft 6, S.179

GRÜNERT,A.;OLBERMANN,M.BÄSSLER,K.H.: Die endogene Versorgung des Organismus mit Fettsäuren aus den Energiedepots bei Intensivpflegepatienten. Ernährungs-Umschau 23 (1976) Heft 6, S.178

GUTMANN,I.;WAHLEFELD,A.W.: L-(+)-Lactat, Bestimmung mit Lactat-Dehydrogenase und NAD. In: BERGMEYER,H.U.(Hrsg.) Methoden der enzymatischen Analyse. S.1510-1514. Verlag Chemie,Weinheim, Bd.II,3.Auflage (1974)

van HAELST,U.J.G.M.;SENGERS,R.C.A.: Effects of Parenteral Nutrition with Lipids on The Human Liver. Virchows Archiv B Cell Path. 22,323-332 (1976)

HAIDER,W.;LACKNER,F.;TONCZAR,L.: Verabreichung hochprozentiger Glucose mit großen Insulindosen im Rahmen einer frühzeitigen totalen parenteralen Ernährung bei Patienten mit schockbedingtem übersteigerten Kalorienbedarf. Anaesthesist 24,289-298 (1975)

HALLBERG,D.: Studies on the Elimination of Exogenous Lipids from the Blood Stream. The Kinetics of the Elimination of a Fat Emulsion Studied by a Constant Infusion Technique in Man. Acta physiol.scand. 1965. 64.299-305(a)

HALLBERG,D.: Studies on the Elimination of Exogenous Lipids from the Blood Stream. The Kinetics of the Elimination of a Fat Emulsion Studied by a Single Injection Technique in Man. Acta physiol.scand. 1965. 64.306-313(b)

HALLBERG,D.: Studies on the Elimination of Exogenous Lipids from the Blood Stream. The effect of fasting and surgical trauma in man on the elimination rate of a fat emulsion injected intravenously. Acta physiol.scand. 1965. 65. 153-163 (c)

HALLBERG,D.: Studies on the Elimination of Exogenous Lipids from the Blood Stream . The kinetics for the Elimination of Chylomicrons Studied by Single Intravenous Injections in Man.Acta physiol.scand. 1965. 65.279-284(d)

HALLBERG,D.: Fettemulsionen für die parenterale Ernährung. In: WRETLIND,A.;FREY,R.;EYRICH,K.;MAKOWSKI,H.(Hrsg.), Anästhesiologie und Wiederbelebung Bd.103, Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung. Springer, Berlin (1977) S.55-61

HALMÁGYI,M.: Das Verhalten der Blutungszeit, Gerinnungszeit, Prothrombinzeit und Thrombozytenzahl bei der Langzeiternährung mit Fettemulsionen. In: BERG,G. (Hrsg.), Advances in Parenteral Nutrition. Thieme , Stuttgart (1970), S.234-243

HÄRICH,B.: Der Einfluß der Fettemulsion Intralipid 20% auf die Atemfunktion im randomisierten Versuch. In: Beiträge zu Infusionstherapie und klinische Ernährung - Forschung und Praxis Bd.1 ZÖLLNER,N.(Hrsg.): Parenterale Ernährung. S.Karger, Basel. (1978) S.76-90

HELLER,K.L.: Die Bedeutung intravenös applizierbarer Fettemulsionen für die parenterale Ernährung. In: Grundlagen und Praxis der parenteralen Ernährung. HELLER,K.L.; SCHULIS,K.;WEINHEIM,B.(Hrsg.) Thieme, Stuttgart (1974) S.69-75

HEMPEL,V.;HELLER,W.;GRAF,H.: Parenterale Ernährung bei Polytrauma - Vergleich zwischen einem fettfreien und einem fetthaltigen Ernährungsregime. Infusionstherapie Bd.8,Nr.3 (1981) S.124-132

HEUCKENKAMP,P.U.: Kohlenhydrate - Teilaspekte der Energieversorgung. In: Beiträge zu Infusionstherapie und klinische Ernährung - Forschung und Praxis Bd.1 ZÖLLNER,N. (Hrsg.): Parenterale Ernährung. S.Karger, Basel. (1978) S.3-18

HÖRTNAGEL,H.;HAMMERLE,A.F.;HACKL,J.M.: Hypermetabolismus bei Schädel-Hirn-Trauma und Tetanus: Pathophysiologische und neue therapeutische Vorstellungen. Infusionstherapie Bd.7, Nr.6 (1980),S.312-316

HUPE,K.: Fettinfusion und Fettembolie. Med.Klin.63 (1968) Nr.9, S.327-332

HUTH,K.;HASENKNOPF,P.: Blutgerinnungsveränderungen bei parenteraler Ernährung mit Fettemulsionen. In: BERG,G. (Hrsg.),Advances in Parenteral Nutrition. Thieme,Stuttgart (1970), S.202-205

HUTH,K.;SCHMAL,F.W.: Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung parenteraler Fettgabe. In: WRETLIND,A.;FREY,R.; EYRICH,K.;MAKOWSKI,H.(Hrsg.), Anästhesiologie und Wiederbelebung Bd.103, Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung. Springer, Berlin (1977) S.133-140

HUTH,K.;SCHÖNBORN,W.;KNORPP,KL.: Experimentelle Verbrauchskoagulopathie nach intravenöser Zufuhr von Fett und endotoxin. Thrombosis et diathesis haemorrhagica Vol.XVII / 1967 S.129-143

ITAYA,K.;UI,M.: Caloric determination of free fatty acids in biological fluids. Journal of Lipid Research Vol.6 (1965) 16-20

JEEJEEBHOY,K.N.;ZOHRAB,W.J.;LANGER,B.;PHILLIPS,M.J.; KUKSIS,A.;ANDERSON,G.H.: Total Parenteral Nutrition at Home for 23 Months without Complication, and with Good Rehabilitation. Gastroenterology 65: 811-820, (1973)

JEEJEEBHOY,K.N.;ANDERSON,G.H.;NAKHOODA,A.F.;GREENBERG,G.R. SANDERSON,I.;MARLISS,E.B.: Metabolic Studies in Total Parenteral Nutrition with Lipid in Man - Comparison with Glucose. Journal of Clinical Investigation,Vol.57 (1976) 125-136

JELLINEK,E.H.: Dangers of Intravenous Fat Infusions. The Lancet II (1976), 967

KARLSON,P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie. 9.Auflage, Thieme, Stuttgart (1974)

KARLSON,P.;GEROK,W.;GROSS,W.: Pathobiochemie. Thieme, Stuttgart (1978)

KINSELL,L.W.;MICHAELS,G.D.;IMAICHI,K.: Studies with Fat Emulsions - Metabolism of Intravenously Administered C^{14}-Tripalmitin. American Journal of Clinical Nutrition Vol.16, 97-100 (1965)

KLEINBERGER,G.;WIDHALM,K.;DRAGOSICS,B.;PAMPERL,H.: Indikationen zur Fettinfusion bei Leberinsuffizienz. In: AHNEFELD,F.W.(Hrsg.), Klinische Ernährung I, Parenterale Ernährung. Zuckschwerdtverlag, München (1981) 193-203

KULT,J.: Fettapplikation im Energiekonzept des nephrologischen Patienten. In: AHNEFELD,F.W.(Hrsg.), Klinische Ernährung I, Parenterale Ernährung. Zuckschwerdtverlag, München, (1981) 184-192

LANDON,J.;FAWCETT,J.K.;WYNN,V.: Blood pyruvate concentration measured by a specific method in control subjects. J.clin.Path. (1962), 15, 579-584

LANG,K.: Xylit, Stoffwechsel und klinische Verwendung. Klin.Wschr. 49.Jahrg. (1971) 233-245

LANG,K.: Biochemie der Ernährung. 4.Auflage, Steinkopff-Verlag, Darmstadt. (1979)

LAUDAHN,G.: Fermentaktivitäten und Konzentration von Stoffwechselzwischenprodukten im Blut bei Leber- und Herzkrankheiten. Klin.Wschr. 37.Jahrg. (1959) 850-858

LEFFLER,H.H.: Estimation of Cholesterol in Serum. American Journal of Clinical Pathology Vol.31 (1959) 310-313

LEMPERLE,G.;REICHELT,M.: Der Lipofundin^{R}-Clearance-Test - Ein Maß für die Phagozytoseaktivität des reticuloendothelialen Systems. Med.Klin. 68 (1973) 48-53

LÖFFLER,G.;PETRIDES,P.E.;WEISS,L.;HERPER,H.A.: Physiologische Chemie. 2.Auflage, Springer, Berlin (1979)

MELLANBY,J.;WILLIAMSON,D.H. : Acetacetat. In:BERGMEYER,H.U. (Hrsg.), Methoden der enzymatischen Analyse. 3.Auflage Bd.II . Verlag Chemie Weinheim (1974) 1887-1890

MENG,H.C.;JONES,L.D.;ACKERMANN,L.J.;FAIRCHILD,D.G.;BUCCI, T.J.: Effects of Antioxidants and Lipotropic Agents in Rats Receiving Long-Term Administration of a Fat Emulsion, Intralipid^{R}. In: BERG,G.(Hrsg.), Advances in Parenteral Nutrition. Thieme, Stuttgart (1970) 222-233

MORRISON,D.F.: Multivariate Statistical Methods. McGraw-Hill Kogakusha, Tokyo 2nd Edition (1976)

OLBERMANN,M.;GRÜNERT,A.;BÄSSLER,K.H.: Die endogene Versorgung des Organismus mit Fettsäuren aus den Energiedepots bei chirurgischen Patienten. Ernährungs-Umschau 23, Heft Heft 6, (1976) S.178

PAUST,H.;SCHRÖDER,H.;JAKOBS,C.;FRAUENDIENST,G.: Fettstoffwechselparameter unter ergänzender parenteraler Ernährung Frühgeborener. In: AHNEFELD,F.W.(Hrsg.), Klinische Ernährung I, Parenterale Ernährung. Zuckschwerdtverlag, München (1981) 105-116

PFRIMMER,J.+Co.(wissenschaftliche Abteilung der pharmazeutischen Werke (Hrsg.),Bearbeitung Dr.H.BEISBARTH) : Kompendium für Infusionstherapie und bilanzierte Ernährung Erlangen, 16.Auflage, (1977)

PRELLWITZ,W.;KOETTGEN,E.: Ärztl.Lab. 15 (1969) 20

PRESS,M.;HARTOP,P.J.;PROTTEY,C.: Correction of Essential Fatty-Acid Deficiency in Man by the Cutaneuos Application of Sunflower-Seed-Oil. The Lancet I/1974 597-599

RANDLE,P.J.;GARLAND,P.B.;HALES,C.N.;NEWSHOLME,E.A.: The Glucose Fatty-Acid Cycle - Its Role in Insulin Sensitivity and the Metabolic Disturbances of Diabetes Mellitus. The Lancet I / 1963 785-789

RICHTERICH,R.: Klinische Chemie. 2.Auflage, Akademische Verlagsgesellschaft. (1968) S.270

RÖSSNER,S.: Studies on an Intravenous Fat Tolerance Test - Methodological,Experimental and Clinical Experiences with Intralipid^{R}. Acta Medica Scandinavica, supplement no.564, Stockholm(1974) 2-24

RÖSSNER,S.;JOHANSSON,C.;WALLDIUS,G.;ALY,A.: Intralipid clearance and lipoprotein pattern in men with advanced alcoholic liver cirrhosis. The American Journal of Clinical Nutrition 32, 2022-2026 (1979)

SABESIN,S.M.;BERTRAM,P.D.;FREEMAN,M.R.: Lipoprotein Metabolism in Liver Disease. Advances in internal medicine 25 (1980) 117-146

SAILER,D.: Bedeutung von Fettemulsionen im Rahmen der parenteralen Ernährung. In: HEMPEL,V.;CLAUBERG,G.(Hrsg.), Fette in der parenteralen Ernährung. Bibliomed.Medizinische Verlagsgesellschaft,Melsungen (1981), S.29-36

SCHMIDT,F.H.,DAHL,K.von,: Zur Methode der enzymatischen Neutralfettbestimmung in biologischem Material. Zeitschrift für klinische Chemie und klinische Biochemie 6.Jg.heft 3 S.156-159 (1968)

SCHOLLER ,K.L.: Zur Speicherung verschiedener Fettemulsionen in den Reticuloendothelzellen der Leber. Med.Welt 24 Heft 29/30 (1973) 1179-1181

SCHULTIS,K.;BEISBARTH,H.: Pathobiochemie des Postaggressionsstoffwechsels. In: Reihe Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie Bd.7: AHNEFELD,F.W.;BURRI,C.;DICK,W.; HALMÁGYI,M. (Hrsg.), Infusionstherapie II - Parenterale Ernährung. Springer. Berin (1975) S.35-49

SMITH,R.;FULLER,D.J.;WEDGE,J.H.;WILLIAMSON,D.H.;ALBERTI,K.G.G.M.: Initial Effect of Injury on Ketone Bodies and Other Blood Metabolites. The Lancet I /(1975) 1-3

STEIGER,E.;DALY,J.M.;ALLEN,T.R.;DUDRICK,S.J.;VARS,H.M.: Postoperative intravenous nutrition: Effects on body weight, protein regeneration, wound healing, and liver morphology. Surgery Vol.73,No.5, 686-691 (1973)

TEMPEL,G.;LOHNINGER,A;JELEN,S.;BLÜMEL,G.: Untersuchungen über Polyensäureveränderungen bei polytraumatisierten Patienten. In: WRETLIND,A.;FREY,R.;EYRICH,K.;MAKOWSKI,H. (Hrsg.), Anästhesiologie und Wiederbelebung Bd.103, Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung. Springer, Berlin (1977) S.108-119

TEUSCHER,A.;RICHTERICH,R.: Neue schweizerische Richtlinien zur Diagnose des Diabetes mellitus. Schweiz.med.Wschr. 101.Jg.(1971) Nr.10,S.345-352 und Nr.11,S.390-398

THALER,H.: Fettleber. In: HORNBOSTEL,H.;KAUFMANN,W.; SIEGENTHALER,W.(Hrsg.), Innere Medizin in Praxis und Klinik Bd.IV S.15.231-238 2.Auflage Thieme Stuttgart (1978)

THOMPSON,S.W.: Pathologie of Parenteral Nutrition with Lipids. C.C.Thomas, Springfield (1974)

DU TOIT,D.F.;VILLET,W.T.;HEYDENREYCH,J.: Fat-Emulsion Deposition in Mononucear Phagocytic System. The Lancet II/ (1978) 898

TROLL,U.;RITTMEYER,P.: Veränderungen im Fettsäuremuster der Serumgesamtlipoide bei Katabolie. Die Infusionstherapie - Grundlagen und Klinik. Bd.1 Heft 3, 230-236 (1973/74)

VOSS,U.;SCHNELL,J.: Parenterale Ernährung mit einer aminosäurehaltigen Fettemulsion im Tierversuch. In: BERG,G. (Hrsg.), Advances in Parenteral Nutrition . Thieme Stuttgart (1970) S.217-221

WATSON,D.: Clin.Chim. Acta 5 (1960) 637

WILLIAMSON,D.H.;MELLANBY,J.: D-(-)-3-Hydroxybutyrat In: BERGMEYER,H.U.(Hrsg.) Methoden der enzymatischen Analyse. 3.Auflage Bd.II Verlag Chemie, Weinheim (1974) S.1887-1890

WILMORE,D.W.;MOYLAN.J.A.;HELMKAMP,G.M.;PRUITT,B.A.: Clinical Evaluation of a 10% Intravenous Fat Emulsion for Parenteral Nutrition in Thermally Injured Patients. Ann.Surg. Vol.178,No.4, 503-511 (1973)

WOLFRAM,G.: Die Bedeutung der essentiellen Fettsäuren in der parenteralen Ernährung. In: HELLER,K.L.;SCHULTIS,K.; WEINHEIM,B.(Hrsg.), Grundlagen und Praxis der parenteralen Ernährung. Thieme, Stuttgart (1974) S.96-101

WOLFRAM,G.;ZUMTOBEL,V.;ZÖLLNER,N.: Die Bedeutung der essentiellen Fettsäuren für Patienten mit einer akuten,schweren Krankheit. In: WRETLIND,A.;FREY,R.;EYRICH,K.;MAKOWSKI,H. (Hrsg.), Anästhesiologie und Wiederbelebung Bd.103, Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung. Springer, Berlin (1977) S.74-82

WOLFRAM,G.;ECKART,J.;ZÖLLNER,N.: Störungen des Lipoprotein- und Fettstoffwechsels bei Schwerverletzten. Klin.Wschr. 58, 1327-1337 (1980)

WOOLFSON,A.M.J.;HEATLEY,R.V.;ALLISON,S.P.: Insulin to Inhibit Protein Catabolism after Injury. The New England Journal of Medicine Vol.300,No.1, 14-17 (1979)

YEO,M.T.;GAZZANIGA,A.B.;BARLETT,R.H.;SHOBE,J.B.: Total Intravenous Nutrition. Arch.Surg. Vo.106 (1973) 792-796

ZAK,B.;DICKENMANN,R.C.;WHITE,E.G.;BURNETT,H.;CHERNEY,P.J.: Rapid estimation of free and total cholesterol. American Journal of Clinical Pathology Vol.24 (1954) 1307-1315

ZOHRAB,W.J.;McHATTIE,J.D.;JEEJEEBHOY,K.N.: Total Parenteral Alimentation, with Lipid. Gastroenterology 64 , 583-592 (1973)

ZÖLLNER,N.: Die Normalwerte der Plasmalipoide. Dtsch.med.Wrschr. 84.Jg., 386-392 (1959)

ZUMTOBEL,V.: Zur Verträglichkeit und Verwertung postoperativer parenteraler Fettgaben. In: HELLER,K.L.;SCHULTIS, K.;WEINHEIM,B.(Hrsg.), Grundlagen und Praxis der parenteralen Ernährung. Thieme, Stuttgart (1974) S.76-80

ZUMTOBEL,V.: Anwendung von Fett als Energiequelle bei Lebergeschädigten. In: WRETLIND,A.;FREY,R.;EYRICH,K.; MAKOWSKI,H. (Hrsg.), Anästhesiologie und Wiederbelebung Bd.103, Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung. Springer, Berlin (1977) S.154-160

LEBENSLAUF

Am 4.Juni 1955 wurde ich, Harda Dorothee Hedrich-Fischer, geb. Hedrich, als Tochter des Dr.med. Peter Friedrich Hedrich und seiner Ehefrau Bernhardine Walburga Hedrich, geb. Diederich, in Bonn geboren.

1961 wurde ich in Göppingen-Bartenbach eingeschult. Im zweiten Schuljahr wechselte ich auf die Grundschule in Hammelburg/Unterfranken. Der Eintritt ins Frobenius-Gymnasium in Hammelburg erfolgte 1965. Nach der elften Klasse ging ich für einen einjährigen Schulaufenthalt nach Rennes/Frankreich. Anschließend wechselte ich vom neusprachlichen auf den naturwissenschaftlichen Zweig des Gymnasiums und absolvierte das Abitur im Mai 1975.

Im Wintersemester 1975 begann ich das Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen .Ärztliche Vorprüfung August 1977, Erste Ärztliche Prüfung März 1979, Zweite Ärztliche Prüfung August 1980.Das Praktische Jahr mit dem Wahlfach Kinderheilkunde absolvierte ich am Universitätsklinikum Tübingen. Am 22.April 1982 bestand ich den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45